

DOSIMETRIA PRÉ-CLÍNICA NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS
RADIOFÁRMACOS ATRAVÉS DE SIMULAÇÃO POR CÓDIGO DE MONTE CARLO

Catherine Costa Oliveira da Silva

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Nuclear, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Nuclear.

Orientadores: Delson Braz

Lidia Vasconcellos de Sá

Rio de Janeiro
Fevereiro de 2017

DOSIMETRIA PRÉ-CLÍNICA NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS
RADIOFÁRMACOS ATRAVÉS DE SIMULAÇÃO POR CÓDIGO DE MONTE CARLO

Catherine Costa Oliveira da Silva

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE)
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA NUCLEAR.

Examinada por:

Prof. Delson Braz, D.Sc.

Dra. Lidia Vasconcellos de Sá, D.Sc.

Prof. Ademir Xavier da Silva, D.Sc.

Prof. Liebert Parreiras Nogueira, D.Sc.

Prof. Wilson Freitas Rebello da Silva Junior, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL
FEVEREIRO DE 2017

Silva, Catherine Costa Oliveira da

Dosimetria Pré-Clínica no Desenvolvimento de Novos Radiofármacos através de Simulação por Código de Monte Carlo/
Catherine Costa Oliveira da Silva. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2017.

XIV, 80 p.:il.; 29,7 cm.

Orientadores: Delson Braz

Lidia Vasconcellos de Sá

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Nuclear, 2017.

Referências Bibliográficas: p. 60-66.

1. Dosimetria pré-clínica 2.Simulador voxelizado 3. Monte Carlo. I. Braz, Delson *et al*/ II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Nuclear. III. Título

Aos meus pais Lidia (in memorian) e Orlando.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus pela oportunidade, por todos os benefícios que me tem feito, por ter sido minha força nas adversidades e por ter me dado pais maravilhosos. Toda honra e glória sejam dadas a Ele.

Aos meus pais pelo amor, carinho e apoio em todos os momentos. Obrigada por terem me proporcionado a oportunidade de me dedicar aos meus estudos, jamais conseguirei retribuir tudo o que vocês fizeram por mim.

À Carol, minha irmã linda, inteligente e minha melhor amiga, pelo apoio e momentos de alegria e a minha avó Rachel.

Ao meu namorado Ricardo, por ser compreensivo e amoroso, e pelo incentivo que tem me dado.

Ao professor Delson pela orientação e pela disponibilidade.

À minha orientadora Lidia, por sua paciência, disponibilidade, prestatividade, ensinamentos e por ter me dado a oportunidade de realizar este trabalho.

À Dra Mirta Berdeguez, por toda a ajuda e orientação com o Slicer e o Gate. Sua ajuda, dicas e sugestões foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Ao Dr Sergio Lopes, do Departamento de Pesquisas em Medicina Nuclear do HU/UFRJ por fornecer as imagens de CT e ao Thiago Barboza por toda disponibilidade e ajuda com a anatomia do camundongo.

Ao professor Ademir por me permitir utilizar os computadores do LNRTR e aos meus amigos de laboratório por me receberem bem.

Aos funcionários do PEN, Jo, Lili e Washington pela disponibilidade em me ajudar com todos os problemas acadêmicos.

À Capes, pelo auxílio financeiro.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

DOSIMETRIA PRÉ-CLÍNICA NO DESENVOLVIMENTO DE NOVOS
RADIOFÁRMACOS ATRAVÉS DE SIMULAÇÃO POR CÓDIGO DE MONTE CARLO

Catherine Costa Oliveira da Silva

Fevereiro/2017

Orientadores: Delson Braz

Lidia Vasconcellos de Sá

Programa: Engenharia Nuclear

Para a pesquisa e o desenvolvimento de novos radiofármacos em Medicina Nuclear é essencial estimar as doses absorvidas em órgãos de interesse na fase pré-clínica. Porém, a dosimetria interna não é um procedimento trivial, sendo que o desenvolvimento de metodologias mais acuradas tem sido alvo de intensa pesquisa. Este trabalho tem como objetivo desenvolver uma ferramenta dosimétrica por simulação computacional a ser aplicada em pesquisas pré-clínicas no desenvolvimento de novos radiofármacos. Um simulador voxelizado foi desenvolvido a partir de imagens de Tomografia computadorizada (TC) de um camundongo do tipo C57BL/6 para ser acoplado ao código de Monte Carlo GATE, versão 7.1, com o objetivo de calcular os fatores de dose em cada órgão-fonte e, assim, estimar a dose absorvida em cada órgão de interesse para os radiofármacos ^{18}F -FDG e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ixolaris. Em geral, os valores de massa do simulador desenvolvido neste estudo concordaram com o modelo proposto de XIE e ZAIDI (2013). Os órgãos que receberam as maiores doses de radiação foram os órgãos-fontes e os localizados próximos a estes. A simulação foi validada comparando os valores S obtidos para o ^{18}F com os valores reportados na literatura, apresentando resultados bem próximos, com diferenças entre 2 e 47 %, visto que as massas dos órgãos foram diferentes. A metodologia desenvolvida neste trabalho será inserida no Departamento de Pesquisas em Medicina Nuclear do HU/UFRJ de forma a auxiliar estudos pré-clínicos de biodistribuição e dosimetria, fundamentais ao desenvolvimento de novos radiofármacos.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc)

PRECLINICAL DOSIMETRY IN THE DEVELOPMENT OF NEW
RADIOPHARMACEUTICALS THROUGH MONTE CARLO SIMULATION

Catherine Costa Oliveira da Silva

February/2017

Advisors: Delson Braz

Lidia Vasconcellos de Sá

Department: Nuclear Engineering

For the research and development of new radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine, it is essential to estimate internal absorbed dose distribution in the preclinical phase. However, the internal dosimetry is not a trivial procedure, and the development of more accurate methodologies has been the subject of intense research. The purpose of this study was the development of a dosimetric tool by Monte Carlo simulation to be applied in preclinical research in the development of new radiopharmaceuticals. A voxelized phantom was developed from Computed Tomography (CT) images of a mouse type C57BL/6 to be connected to the GATE Monte Carlo code, version 7.1, with the aim to calculate the *S-values* for each organ source and to estimate absorbed doses in target organs for ^{18}F -FDG and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ixolaris radiopharmaceuticals. In general, the mass values of the simulator developed in this study agreed with the proposed model by XIE and ZAIDI (2013). The organs that received the highest doses of radiation were the source organs and those located near them. The simulation procedure was validated comparing *S-values* obtained for ^{18}F source with the values reported in the literature, with results very close to the literature, with discrepancies ranging from 2 to 47 %, since the organ masses were different. The methodology developed in this study will be inserted in the Department of Nuclear Medicine research from HU/UFRJ in order to assist preclinical studies of biodistribution and dosimetry, fundamental to the development of new radiopharmaceuticals.

Sumário

Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas.....	xiii
Lista de Siglas.....	xiv
Capítulo 1 - Introdução.....	1
1.1 Objetivos Gerais.....	3
1.2 Objetivos Específicos	3
Capítulo 2 – Fundamentação Teórica.....	4
2.1 Medicina Nuclear.....	4
2.2 Radiofármacos	5
2.2.1 Radiofármacos utilizados no Diagnóstico.....	5
2.2.1 Radiofármacos utilizados no Terapia	7
2.3 Desenvolvimento de Novos Radiofármacos	8
2.3.1 Estudo Pré-Clínico	11
2.3.2 Fase Clínica 1	12
2.3.3 Fase Clínica 2.....	12
2.3.4 Fase Clínica 3.....	12
2.4 Grandezas Dosimétricas relacionadas à Dosimetria Interna.....	12
2.4.1 Atividade (A)	12
2.4.2 Atividade Acumulada (\tilde{A})	13
2.4.3 Meia-vida efetiva (T_e).....	14
2.4.4 Dose Absorvida (D)	14
2.4.5 Dose Equivalente (H_T)	14
2.4.6 Dose Efetiva (E).....	15
2.5 Dosimetria Interna	16
2.5.1 Equações de Marinelli.....	17
2.5.2 Sistema MIRD.....	18

2.5.3 Modelo ICRP	20
2.5.4 Simulação por Monte Carlo.....	21
2.6 Plataforma de Simulação GATE 7.1	22
2.6.1 Arquitetura Básica do Código	22
2.6.1.1 Definição da geometria denominada “mundo”	23
2.6.1.2 Definição da geometria do simulador.....	23
2.6.1.3 Configuração dos processos físicos	24
2.6.1.4 Definição da fonte.....	25
2.6.1.5 Definição das saídas	25
2.6.1.6 Inicialização da Simulação.....	25
2.6.2 Estudos com o GATE para Dosimetria Pré-Clínica	26
2.6.3 Estudos com o GATE para Dosimetria Interna em Pacientes	26
2.7 Construção de Modelos Computacionais para Pequenos Animais	27
2.7.1 Modelos Estilizados ou Matemáticos	27
2.7.2 Modelos Voxelizados	29
2.7.3 Modelos Híbridos	31
2.8 Softwares Personalizados para Dosimetria Interna	32
2.8.1 MIRDOSE	33
2.8.2 OLINDA/EXM.....	33
2.8.3 RADAR	33
2.8.4 Outros softwares para Dosimetria Interna.....	34
Capítulo 3 – Materiais e Métodos.....	35
3.1 Aquisição de imagens de TC.....	35
3.2 Segmentação das imagens	36
3.3 Construção do Simulador em três dimensões (3D).....	38
3.4 Configurações da Simulação no GATE	39
3.4.1 Definições dos Materiais e do Processo Físico	40
3.4.2 Configurações da Fonte.....	40

3.5 Cálculos dos Fatores de Doses (valores S)	41
3.6 Validação da Simulação	43
3.7 Cálculo de Dose Absorvida	43
3.8 Avaliação das Incertezas	44
Capítulo 4 – Resultados e Discussões.....	45
4.1 Órgãos Segmentados.....	45
4.2 Simulador Voxelizado	47
4.3 Comparação entre geometrias de simuladores	48
4.4 Simulação com o GATE para o ^{18}F -FDG	49
4.4.1 Valores S para o ^{18}F -FDG	49
4.4.2 Validação da Simulação	52
4.4.3 Doses Absorvidas para o ^{18}F -FDG	53
4.5 Simulação com o GATE para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ixolaris.....	54
4.5.1 Valores S para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ixolaris	54
4.5.2 Doses Absorvidas para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ixolaris	56
Capítulo 5 - Conclusão	58
Referências Bibliográficas	60
Anexo A.....	67
Anexo B.....	70
Anexo C.....	71

Lista de Figuras

Figura 2.1 – Diagrama esquemático da emissão de pósitron e a aniquilação resultante do processo de decaimento radioativo e detecção das emissões gamas resultantes ...	6
Figura 2.2 – Etapas do Registro de Novos Radiofármacos (MACPARLAND, 2010)	9
Figura 2.3 – Representação da curva atividade versus tempo para uma fonte interna generalizada (SGOUROS, 2004)	13
Figura 2.4 – Comparação entre a absorção de energia para fótons e partículas carregadas (SGOUROS, 2005)	16
Figura 2.5 – Conceito do esquema MIRD: a dose absorvida em uma região r_T é calculada com base no número total de decaimentos radioativos ocorridos em uma região fonte r_S (MACPARLAND, 2010)	19
Figura 2.6 – Arquitetura em camadas do código GATE (LJUNGBERG et al, 2013) ...	22
Figura 2.7 – Modelo matemático desenvolvido por HUI et al (1994)	27
Figura 2.8 – Modelo matemático desenvolvido por KONIJNENBERG (2004)	28
Figura 2.9 – Modelo voxelizado desenvolvido por DOGDAS et al (2007).....	30
Figura 2.10 – Simulador voxelizado a) Imagens dos cortes coronais e transversais de Micro CT; b) Simulador voxelizado nos cortes coronais e transversais (ZHANG e TIAN, 2009).....	30
Figura 2.11 - Simulador MOBY: a) Vista anterior (esquerda) e lateral (direita) do simulador de camundongo digital; b) movimentos de inspiração do fígado (diafragma), estômago, baço, coração e rins utilizados no simulador de camundongo. Os movimentos de expiração foram simulados como sendo o inverso dos movimentos de inspiração (SEGARS et al, 2004).....	31
Figura 2.12 - Comparação entre os diferentes tipos de modelos computacionais: a) Modelo matemático de um camundongo (HINDORF, 2004); b) Visualização do modelo voxelizado desenvolvido por WU et al (2008) com visualização do esqueleto (acima) e órgãos internos do modelo de rato (abaixo); c) Modelo híbrido de um rato desenvolvido por ZHANG et al (2009)	32
Figura 3.1 – Interface com o usuário do software <i>3D Slicer</i> (https://www.slicer.org) ..	36
Figura 3.2 – a) Anatomia da região do abdômen do rato (TREUTING et al, 2012) e b) identificação de alguns órgãos na imagem TC.....	37

Figura 3.3 – Etapas da construção do simulador em 3 dimensões.....	38
Figura 3.4 – Painel de simulação do GATE.....	40
Figura 4.1 – Imagem original de TC de um camundongo C57BL/6 (Fonte: HU/UFRJ)	45
Figura 4.2 – Segmentação – a) baço; b) bexiga; c) cérebro; d) coração; e) estômago; f) fígado; g) pulmões; h) rins; i) testículos; j) esqueleto	46
Figura 4.3 - Simulador voxelizado obtido no presente estudo: a) plano coronal e b) plano sagital	47
Figura 4.4 – Mapas de distribuição de energia depositada no corte coronal para cada órgão-fonte do ^{18}F -FDG: a) bexiga b) cérebro c) coração d) fígado e e) pulmões.....	50
Figura 4.5 - Mapas de distribuição de energia depositada no corte coronal para cada órgão-fonte do $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ixolaris: a) bexiga b) fígado e c) pulmões	55

Lista de Tabelas

Tabela 2.1 – Propriedades físicas dos radionuclídeos mais utilizados em SPECT e PET (KRAMER-MAREK e CAPALA, 2012).....	7
Tabela 2.2 – Características físicas dos radionuclídeos mais usados em terapia (EARLY e BRENNER, 2007)	8
Tabela 2.3 – Doses efetivas em adultos para os principais procedimentos em medicina nuclear (METTLER <i>et al</i> , 2008)	11
Tabela 2.4 – Fatores de Peso da Radiação (R) recomendados pela ICRP 103.....	15
Tabela 3.1 – Características do Simulador	39
Tabela 3.2 – Biodistribuição para o ^{18}F -FDG (ICRP 128, 2014).....	41
Tabela 3.3 – Biodistribuição para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ixolaris (SORIANO, 2015)	42
Tabela 4.1 – Dados do simulador voxelizado obtido no presente estudo.....	48
Tabela 4.2 – Comparação das massas dos órgãos obtidos pelo modelo de XIE e ZAIDI (2013) e pelo modelo desenvolvido neste estudo	49
Tabela 4.3 – Valores S (Gy/Bq.s) obtidos para o ^{18}F para cada órgão-fonte e suas respectivas incertezas	51
Tabela 4.4 – Comparação entre os valores S (Gy/Bq.s) para o ^{18}F obtidos neste trabalho e o de KOSTOU <i>et al</i> (2016)	53
Tabela 4.5 – Doses absorvidas em mGy e em mGy/MBq para o ^{18}F -FDG obtidos ...	54
Tabela 4.6 – Valores S (Gy/Bq.s) obtidos para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ para cada órgão-fonte e suas respectivas incertezas	56
Tabela 4.7 – Doses absorvidas em mGy e em mGy/MBq para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ixolaris obtidos	57

Lista de Siglas

^{18}F -FDG – Fluor-18 - fluordeoxiglicose

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ixolaris – Tecnécio metaestável marcado com Ixolaris

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CNEN – Comissão Nacional de Energia Nuclear

CT – *Computed Tomography*

TC – Tomografia Computadorizada

FDA – *Food and Drug Administration*

GATE - *Geant4 Application Tomography Emission*

GEANT - *GEometry ANd Tracking*

HUCFF – Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

ICRP – *International Commission on Radiological Protection*

IEN – Instituto de Engenharia Nuclear

IPEN – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares

MIRD - *Medical Internal Radiation Dose*

MCNP - *Monte Carlo N-Particle*

MMC – Método de Monte Carlo

MRI – Ressonância Magnética

NRC - *Nuclear Regulatory Commission*

NIH - *National Institute of Health*

PET – Tomografia por Emissão de Pósitrons

SPECT – Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único

CAPÍTULO 1

INTRODUÇÃO

A medicina nuclear tem apresentado um rápido crescimento com o desenvolvimento de novos radiofármacos, novas técnicas de imagens híbridas (*Pósitron Emission Tomography/Computed Tomography-PET/CT*, *Pósitron Emission Tomography/Magnetic Resonance Image-PET/MRI*, *Single Photon Emission Tomography/Computed Tomography-SPECT/CT*) e novas aplicações na terapia com radionuclídeos, incluindo emissores alfas e emissores de pósitrons (NOVALES *et al*, 2014; SGOUROS, 2008; SHARMA *et al*, 2015).

O desenvolvimento de novos radiofármacos é o indutor do processo de crescimento, já que a busca por uma melhor especificidade em relação a um órgão ou função a ser estudada ou tratada é uma busca constante. Para tanto, esse desenvolvimento é sempre precedido por estudos biocinéticos e dosimétricos em animais, denominado estudo pré-clínico, a serem posteriormente aplicados em estudos com humanos, ou seja, fase clínica. O camundongo é um dos animais mais utilizados nas pesquisas pré-clínicas realizadas para o desenvolvimento e testes de novos métodos de diagnóstico e de terapia para doenças humanas (KOSTOU *et al*, 2016; LARSSON *et al*, 2011).

Para uma dosimetria pré-clínica apropriada, a dose absorvida deve ser determinada o mais precisamente possível, baseada em um modelo geométrico que descreva o transporte de radiação e a interação da radiação com a matéria (LARSSON *et al*, 2011; HINDORF *et al*, 2004). A dosimetria da radiação é parte fundamental no desenvolvimento de novos radiofármacos de forma a prevenir possíveis efeitos indesejados, tornando os testes clínicos com humanos mais seguros (CANTONE e HOESCHEN, 2011).

Muitos métodos são utilizados para determinar a dose absorvida em uma região ou órgão de interesse, incluindo o formalismo do comitê MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*), além das publicações da ICRP (*International Commission on Radiological Protection*), muitos destes baseados em simulações matemáticas computacionais (STABIN, 2015).

As simulações que utilizam métodos de Monte Carlo (MC) combinadas com simuladores computacionais hoje bastante desenvolvidos através de imagens reais do objeto a ser simulado, oferecem novas ferramentas para calcular a dose absorvida em órgãos ou tecidos de interesse, prevendo possíveis efeitos do uso de radiação em diagnóstico e tratamento de doenças (KOSTOU *et al*, 2016). Os primeiros modelos desenvolvidos foram os simuladores matemáticos, em que os órgãos eram definidos por formas geométricas. Com o avanço das tecnologias computacionais foi possível desenvolver modelos que definem os tamanhos, formas e volumes dos órgãos mais próximos da anatomia. Assim, os resultados obtidos seriam mais realistas (STABIN *et al*, 2005a).

Os códigos de MC mais utilizados são o MCNP (*Monte Carlo N-Particle*) e o GATE (*Geant4 Application Tomography Emission*). O GATE é uma plataforma dedicada para tomografia por emissão, como o PET (*Pósitron Emission Tomography*) e o SPECT (*Single Photon Emission Tomography*), incluindo características importantes como: modelagem do decaimento cinético, tempo morto do detector e movimentos do detector e do paciente (LJUNGBERG *et al*, 2013).

No Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), novos radiofármacos têm sido desenvolvidos visando o uso em diagnóstico e em terapia. BARBOSA *et al* (2015) desenvolveram a marcação do ^{99m}Tc -Ixolaris, realizando estudos de biodistribuição, que se encontra hoje em fase pré-clínica para diagnóstico de Glioblastoma e de Melanoma. Os estudos dosimétricos se encontram em fase de desenvolvimento, realizados por técnicas de imagem (SORIANO, 2015), o que demanda o uso de diversos animais, além de muito tempo de aquisição por métodos de imagens planares e tomográficos como o SPECT. Dessa forma, uma ferramenta computacional para acelerar os estudos dosimétricos trará grande benefício, já que esta ainda não se encontra disponível para a fase pré-clínica.

Cabe ressaltar que o simulador voxelizado desenvolvido neste trabalho será utilizado para determinar as doses absorvidas por radiofármacos em pesquisas pré-clínicas do HU/UFRJ, permitindo estudos dosimétricos sem a necessidade do sacrifício de muitos animais.

1.1 Objetivos Gerais

Este trabalho tem como objetivo geral desenvolver uma ferramenta dosimétrica por simulação computacional para pesquisas pré-clínicas em pequenos animais a ser aplicada em estudos com novos radiofármacos para uso diagnóstico e terapêutico em Medicina Nuclear.

1.2 Objetivos Específicos

As etapas de desenvolvimento do presente estudo envolvem objetivos diferenciados, consistindo em:

a) Construir um simulador voxelizado de camundongo (C57BL/6) a partir de imagens de tomografia computadorizada.

b) Calcular os fatores de doses (valores S) em cada órgão de interesse através de simulação por Método de Monte Carlo pelo código GATE para os seguintes radiofármacos: ^{18}F -FDG e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ixolaris.

c) Calcular as doses absorvidas em órgãos de interesse a partir dos fatores de doses (valores S).

d) Validar a simulação com os valores de dose absorvidas obtidos para o ^{18}F -FDG com a literatura.

e) Aplicar a metodologia desenvolvida neste estudo em pesquisas pré-clínicas do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HU/UFRJ).

CAPÍTULO 2

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Medicina Nuclear

A Medicina Nuclear pode ser caracterizada pela utilização de compostos radioativos em medicina para o diagnóstico (imagem) e o tratamento de doenças (terapia). As imagens de medicina nuclear obtidas pelos métodos SPECT – Tomografia por emissão de Fóton Único (*Single Photon Emission Computed Tomography*) e PET – Tomografia por Emissão de Pósitrons (*Positron Emission Tomography*) apresentam informações quantitativas e funcionais importantes sobre órgãos e tecidos, em contraste com as técnicas de imagem convencionais como o ultrassom, a TC-Tomografia Computadorizada (*Computed Tomography-CT*) ou MRI-Ressonância Magnética (*Magnetic Resonance Imaging*) (KRAMER-MAREK e CAPALA, 2012; IAEA, 2014).

A técnica se baseia na administração ao paciente de um traçador radioativo, denominado radiofármaco, que consiste em um radionuclídeo ligado a um composto químico que possui afinidade ao órgão ou tecido em estudo. A especificidade do radiofármaco, a energia, o tipo de emissão e o alcance correspondente, têm trazido grande investimento tecnológico e financeiro aplicado no desenvolvimento de novos compostos para diagnóstico e terapia (IAEA, 2014).

O radiofármaco pode conter apenas o radionuclídeo na forma de um sal ou cloreto, como iodeto de sódio Na^{131}I , ou ser marcado em uma molécula, como a glicose no ^{18}F -FDG, ou ainda ligado a uma proteína ou um peptídeo, que quando introduzido no corpo, se acumula no tecido de interesse (KRAMER-MAREK e CAPALA, 2012). Esses compostos seguem caminhos funcionais e específicos no corpo do paciente e a detecção externa da radiação emitida pelo radiofármaco permite diagnosticar precocemente muitas doenças, enquanto que as alterações anatômicas, muitas vezes, não se manifestam senão em estágios relativamente avançados, como no caso de diversos tipos de câncer (ROBILOTTA, 2006).

Inicialmente haviam poucos radionuclídeos adequados para aplicações médicas, e o ^{131}I na forma de iodeto era o radionuclídeo mais utilizado, principalmente na avaliação da glândula tireoide. O principal detector utilizado era o tipo câmara de ionização Geiger-Muller, que media a presença do radiofármaco sem, porém, distinguir a energia da radiação gama detectada, não produzindo imagens da distribuição do composto (ROBILOTTA, 2006).

O desenvolvimento da câmara de cintilação, em 1958, por Hal Anger, e do gerador de $^{99\text{m}}\text{Tc}$, em 1957, por W. D. Tucker e colaboradores, foram importantes para o avanço da Medicina Nuclear. A câmara de cintilação apresentava maior resolução em energia, além da possibilidade de se obter projeções diferentes do objeto de estudo. Hoje, o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ é o radionuclídeo utilizado em cerca de 80% dos exames de diagnóstico em Medicina Nuclear (ROBILOTTA, 2006; STABIN, 2006).

2.2 Radiofármacos

2.2.1 Radiofármacos utilizados no Diagnóstico

Os radionuclídeos utilizados em sistemas SPECT emitem raios γ , com energias entre 30 e 300 keV. O Tecnécio metaestável ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) é o radiofármaco mais utilizado em exames de Medicina Nuclear por técnica SPECT, pois é disponível na forma de um gerador de baixo custo, sendo que seu tempo de meia-vida é suficiente para que a preparação e administração ao paciente seja realizada. Além disso, as imagens resultantes apresentam boa resolução já que é um emissor gama monoenergético de 140 KeV, entregando uma baixa dose de radiação para o paciente. Outros radionuclídeos também são utilizados em SPECT, tais como Gálio-67 (^{67}Ga), Índio-111 (^{111}In) e Iodo-123 (^{123}I) (OLIVEIRA *et al*, 2006; KRAMER-MAREK e CAPALA, 2012).

A técnica PET se baseia na detecção da coincidência de dois raios γ de energia de aproximadamente 511 keV, resultantes da aniquilação mútua de um pósitron com um elétron (Figura 2.1) (De Sá, 2010). O radionuclídeo mais utilizado em PET é o Flúor (^{18}F) marcando uma molécula de glicose, na forma de FDG (fluorodeoxiglicose). Os radionuclídeos ^{11}C e ^{15}O são também utilizados em exames PET, pois são elementos constituintes do organismo o que os torna adequados para a marcação de biomoléculas. Os estudos com PET são muito utilizados na oncologia e em exames neurológicos, principalmente na avaliação de volume e fluxo sanguíneo (ROBILOTTA, 2006; COSTA *et al*, 2001).

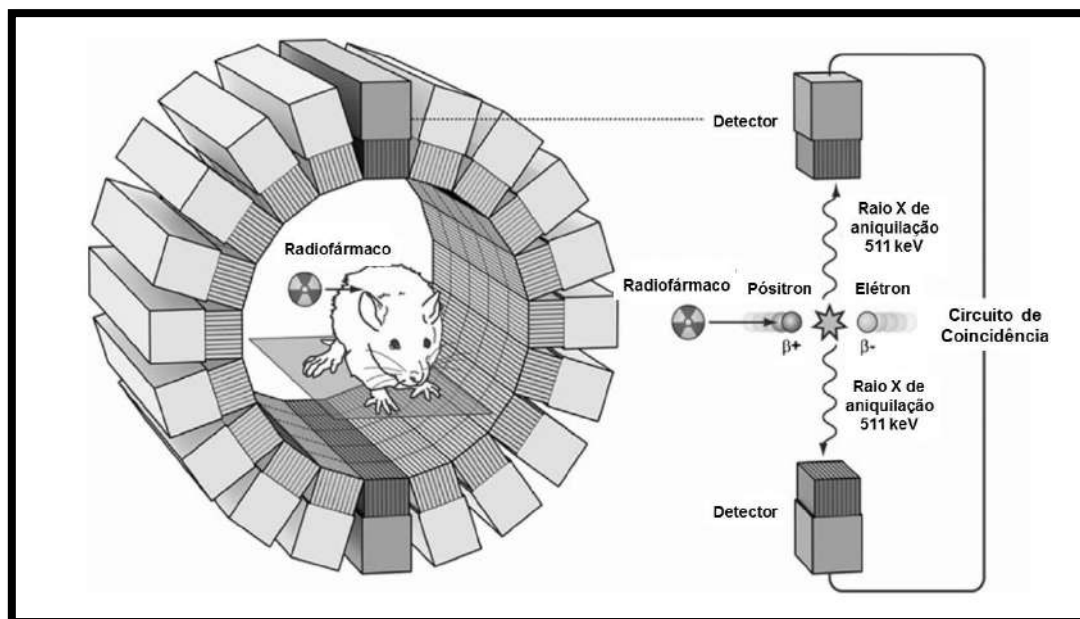


Figura 2.1 – Diagrama esquemático da emissão de pósitron e a aniquilação resultante do processo de decaimento radioativo e detecção das emissões gama resultantes (KRAMER-MAREK e CAPALA, 2012).

Apesar da eficiência de detecção do sinal ser muito maior na técnica PET do que SPECT, seu uso ainda é limitado, pois os radionuclídeos emissores de pósitrons disponíveis comercialmente hoje apresentam meia-vida muito curta (de até 2h), sendo produzidos por ciclotrons, através do bombardeamento de núcleos-alvos por partículas positivas aceleradas. As características dos principais radionuclídeos emissores de pósitrons e de alguns radiofármacos emissores gama utilizados em Medicina Nuclear diagnóstica se encontram descritas na tabela 2.1 (ROBILOTTA, 2006; COSTA *et al*, 2001).

Até 2006, a produção e comercialização de radionuclídeos era monopólio da União, sendo produzido exclusivamente pela Comissão Nacional de Energia Nuclear- CNEN, e somente o Instituto de Pesquisa em Energia Nuclear (IPEN/CNEN) em São Paulo e o Instituto de Engenharia Nuclear (IEN/CNEN) no Rio de Janeiro produziam ^{18}F . A partir da quebra deste monopólio, a partir de 2006 foi permitida a produção e comercialização de radioisótopos de meia-vida igual ou inferior a duas horas pela iniciativa privada (DE SÁ, 2010).

Tabela 2.1 – Propriedades físicas dos radionuclídeos mais utilizados em SPECT e PET (KRAMER-MAREK e CAPALA, 2012).

Radionuclídeo	Modalidade de Imagem	Meia-vida	Energia	Exemplo de radiofármacos
¹⁵ O	PET	2,05 min	1,700 MeV	¹⁵ O-água
¹³ N	PET	9,96 min	1,200 MeV	¹³ NH ₃
¹¹ C	PET	20,40 min	0,960 MeV	¹¹ C-methionine
¹⁸ F	PET	109,70 min	0,690 MeV	¹⁸ F-FDG, ¹⁸ F-FLT
⁶⁹ Ga	PET	67,60 min	1,890 MeV	⁶⁸ Ga-DOTATATE
⁶⁴ Cu	PET	12,70 h	0,650 MeV	⁶⁴ Cu-ATSM
⁸⁹ Zr	PET	78,40 h	0,900 MeV	⁸⁹ Zr-trastuzumab
⁸⁶ Y	PET	14,70 h	3,140 MeV	⁸⁶ Y-citrato
⁷⁶ Br	PET	16,10 h	3,940 MeV	⁷⁶ Br-A33mAb
¹²⁴ I	PET	4,18 dias	2,140 MeV	¹²⁴ I-annexin
^{99m} Tc	SPECT	6,02 h	140,000 keV	^{99m} Tc-RDG
¹¹¹ In	SPECT	2,80 dias	171,245 keV	¹¹¹ In-octreotide
¹³¹ I	SPECT	8,02 dias	364,637 keV	¹³¹ I-riuximab
¹²³ I	SPECT	13,20 h	159,000 keV	¹²³ I-MIBG
⁶⁷ Ga	SPECT	3,30 dias	93,000; 185,000; 300,000 keV	⁶⁷ Ga-citrato

2.2.2 Radiofármacos utilizados na terapia

Os radionuclídeos usados em terapia requerem certas características que os distinguem daqueles utilizados no diagnóstico. Estes são emissores de partículas β^+ ou α , e geralmente são acompanhados por decaimento em gama, permitindo que sejam utilizados também para aquisição da imagem do paciente ou, ainda, para estudar a biodistribuição do radiofármaco. Os radionuclídeos mais utilizados em terapia são descritos na tabela 2.2 (EARY e BRENNER, 2007).

Tabela 2.2 – Características físicas dos radionuclídeos mais usados em terapia (EARY e BRENNER, 2007).

Radionuclídeo	Tempo de meia-vida (h)	E_{beta max} (MeV)	Alcance médio (mm)	Energia γ utilizada para imagem (keV)
Fósforo -32 (³²P)	342,00	1,71	1,85	-
Cobre-64 (⁶⁴Cu)	12,80	0,57 e 0,66	0,40	511
Cobre-67 (⁶⁷Cu)	62,00	0,57	0,27	92 e 185
Ítrio-90 (⁹⁰Y)	64,00	2,27	2,76	-
Iodo -131 (¹³¹I)	193,00	0,61	0,40	364
Samário-153 (¹⁵³Sm)	47,00	0,80	0,53	103
Lutécio-177 (¹⁷⁷Lu)	162,00	0,50	0,28	113 e 208
Rênio-186 (¹⁸⁶Re)	89,00	1,07	0,92	137
Rênio-188 (¹⁸⁸Re)	17,00	2,12	2,43	155
Disprósio-165 (¹⁶⁵Dy)	2,33	1,29	-	-
Actínio-225 (²²⁵Ac)	240,00	-	-	-
Astato-211 (²¹¹At⁺)	7,20	5,90 (alfa)	0,06	670
		7,50(captura de elétrons)	0,08	
Bismuto-212 (²¹²Bi)	1,00	1,36 (beta)	0,09	727
		6,10 (alfa)	0,06	
Bismuto-213 (²¹³Bi)	0,78	5,80 (alfa)	0,06	440
		8,40 (alfa)	0,08	

2.3 Desenvolvimento de Novos Radiofármacos

Um dos objetivos da pesquisa e desenvolvimento de novos radiofármacos é demonstrar que estes são seguros e eficazes, de forma a obter a aprovação de seu uso pelas autoridades de saúde, tornando-os disponíveis para uso clínico. Este processo inclui a identificação das necessidades médicas e de um extenso trabalho de pesquisa (CANTONE e HOESCHEN, 2011).

No Brasil, a ANVISA, através da resolução RDC nº 64, de 18 de dezembro de 2009, estabelece os requisitos mínimos para o registro de novos radiofármacos no país, visando garantir a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos. Esta resolução estabelece que somente os radiofármacos registrados na ANVISA, devidamente autorizados pelo governo federal e licenciados pelo governo estadual, poderão ser comercializados e distribuídos no país. No caso de novos radiofármacos, ou inovadores, para comprovação da eficácia terapêutica e segurança do produto, deve-se apresentar um relatório de Ensaios Pré-Clínicos e Clínicos, contendo os estudos de Fase I, II e III (ANVISA, 2009).

Em outros países o processo é semelhante ao estabelecido no Brasil. Nos Estados Unidos da América, a autorização para o uso de novos radiofármacos é realizada pelo FDA (*Food and Drug Administration*), pela NRC (*Nuclear Regulatory Commission*) e pelo NIH (*National Institute of Health*). O FDA regula todas as preparações farmacêuticas, enquanto a NRC atua somente para os produtos produzidos por reator nuclear, e a NIH tem controle sobre os radiofármacos derivados de sangue (EARLY e SODEE, 1995).

O desenvolvimento de radiofármacos, tanto para terapia quanto para diagnóstico, geralmente segue as etapas descritas na figura 2.2, sendo dividida em quatro fases distintas.

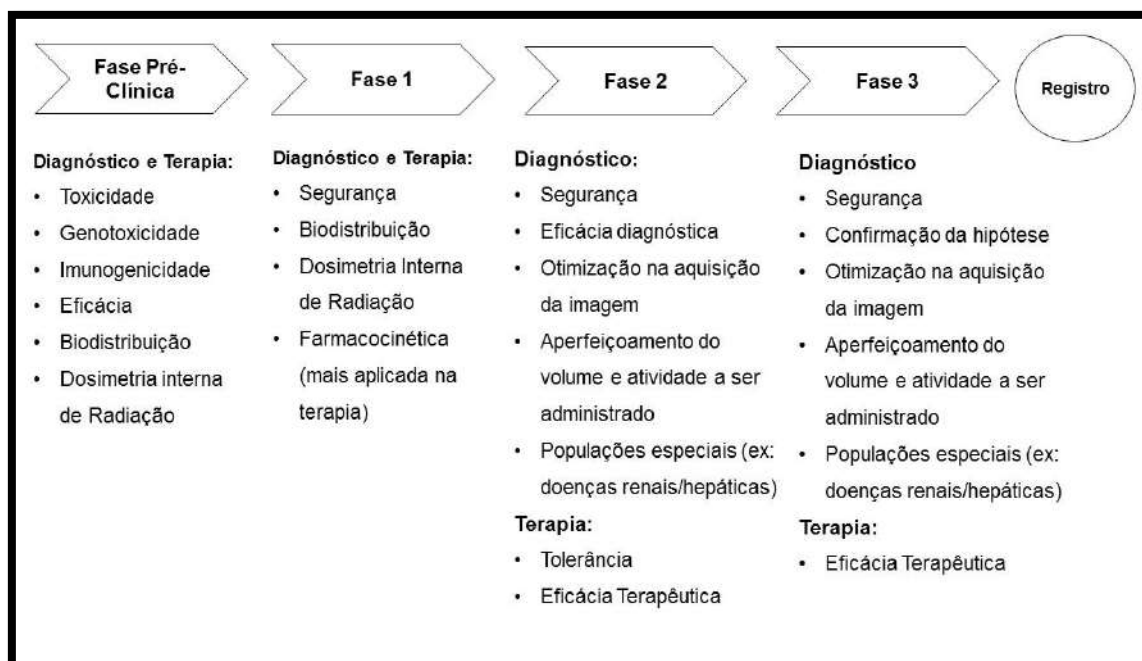


Figura 2.2 – Etapas do Registro de Novos Radiofármacos (MACPARLAND, 2010).

Como parte dos estudos necessários ao registro, estudos de dosimetria interna são componentes importantes, sempre visando alcançar o efeito desejado e garantir a segurança de uso do radiofármaco em humanos. Os efeitos da radiação são bem conhecidos e podem ser classificados, em função da dose de radiação absorvida em órgãos ou tecidos, em dois tipos: determinístico ou probabilístico (estocástico). Os efeitos determinísticos ocorrem após os tecidos receberem altas doses de radiação e é caracterizado por um limiar de dose, no qual abaixo deste os efeitos não são observados. Os efeitos estocásticos são aqueles em que a probabilidade de ocorrência é proporcional à dose de radiação recebida, sem a existência do limiar. Porém, vários pesquisadores afirmam que doses pequenas podem induzir a efeitos nas células, aumentando a probabilidade de indução de vários tipos de câncer (CANTONE e HOESCHEN, 2011).

Para os radiofármacos utilizados em diagnóstico, as doses de radiação recebidas pelos pacientes são bastantes baixas e não atingem limiares para a ocorrência de efeitos determinísticos em qualquer órgão. Porém, doses de radiação superiores a zero podem aumentar o risco de indução de câncer, ou de doenças hereditárias. Isso mostra que os efeitos estocásticos também precisam ser considerados na administração de radiofármacos para uso diagnóstico (CANTONE e HOESCHEN, 2011). As doses de radiação absorvidas nos principais procedimentos de diagnóstico em Medicina Nuclear são descritas na tabela 2.3. Como as atividades administradas ao paciente são baixas e os radionuclídeos têm meias-vidas curtas, as doses de radiação produzem baixo risco (METTLER *et al*, 2008).

Já na terapia o objetivo é, geralmente, a morte celular das denominadas células-alvo. No desenvolvimento clínico de radiofármacos terapêuticos, a ocorrência de efeitos determinísticos precisa ser cuidadosamente pesquisada, visando a maior eficácia do radiofármaco na destruição dos tecidos doentes, porém, preservando os órgãos sadios (CANTONE e HOESCHEN, 2011).

Portanto, obter uma estimativa do perfil de dose de radiação nos órgãos é uma parte fundamental do desenvolvimento de novos radiofármacos, sejam os utilizados no diagnóstico ou na terapia, compreendendo todas as suas aplicações na medicina (STABIN, 2008).

Tabela 2.3 – Doses efetivas em adultos para os principais procedimentos de medicina nuclear (METTLER *et al*, 2008)

Exame	Dose Efetiva (mSv)	Atividade Administrada (MBq)	Coefficiente de Dose Efetiva (mSv/MBq)
Cerebral (^{99m}Tc -HMPAO-exametazime)	6,9	740	0,0093
Tireoide (^{123}I)	1,9	25	0,0750
Cardíaco (^{18}F -FDG)	14,1	740	0,0190
Ventilação Pulmonar (^{99m}Tc -DTPA)	0,2	1300	0,0049
Fígado-baço (^{99m}Tc - coloidal)	2,1	222	0,0094
Sangramento Digestivo (^{99m}Tc - marcados com hemácias)	7,8	1110	0,0070
Renal (^{99m}Tc -DTPA)	1,8	370	0,0049
Ósseo (^{99m}Tc - MDP)	6,3	1110	0,0057
Tumor (^{18}F -FDG)	14,1	740	0,0190

2.3.1 Estudo Pré-Clínico

A fase pré-clínica envolve o uso de sistemas biológicos não humanos (animais) para caracterizar a segurança e a eficácia do radiofármaco previamente, antes de testes em humanos. A estimativa da dosimetria interna e biodistribuição do material radioativo com base em estudos pré-clínicos é essencial na revisão dos dados, antes de proceder aos estudos na Fase Clínica 1. Na fase pré-clínica são estudadas a toxicidade, a genotoxicidade, a imunogenotoxicidade, a eficácia, a biodistribuição e a dosimetria interna (MACPARLAND, 2010).

O camundongo é um dos animais mais utilizado em pesquisas científicas e foi introduzido como uma cobaia de laboratório, principalmente, pelo fato de ser pequeno, muito prolífero, ter o período de gestação curto, ser um mamífero, de fácil domesticação e manutenção. É um animal que se adapta a uma grande variedade de condições ambientais e que se acomoda em qualquer lugar de tamanho apropriado às suas necessidades (CHORILLI *et al*, 2007).

2.3.2 Fase Clínica 1

Na fase clínica 1, realizada em humanos, a investigação é focada na segurança do agente e é geralmente realizada em voluntários saudáveis. O objetivo é a avaliação da farmacocinética, incluindo o metabolismo do marcador celular, e da segurança e tolerabilidade da formulação. No caso dos radiofármacos, um dos objetivos mais importantes é a obtenção de dados sobre a dosimetria da radiação em um grupo maior de pessoas (CANTONE e HOESCHEN, 2011; HARAPANHALLI, 2010).

2.3.3 Fase Clínica 2

O objetivo da fase clínica 2 é mostrar a eficácia do radiofármaco em uma população limitada e, ainda, otimizar a atividade a ser administrada ao paciente. Os pacientes podem ser voluntários, mas apenas aqueles que apresentam naturalmente a doença em pesquisa participam do estudo (CANTONE e HOESCHEN, 2011, HARAPANHALLI, 2010; MACPARLAND, 2010).

2.3.4 Fase Clínica 3

Na fase 3, a segurança, a dosimetria e a eficácia do radiofármaco já são completamente conhecidos. Essa fase consiste na demonstração da eficácia e da segurança continuada, e estudos clínicos bem controlados são realizados em uma grande população humana, de modo que dados estatisticamente significantes possam ser obtidos, conforme as exigências das autoridades de saúde (MACPARLAND, 2010).

2.4 Grandezas Dosimétricas relacionadas à dosimetria interna

2.4.1 Atividade (A)

A taxa de mudanças dos átomos instáveis em um determinado instante é denominada Atividade. Assim, se $n(t)$ é o número de átomos existentes em uma amostra no instante t , a atividade $A(t)$ será expressa pela equação 2.1:

$$A(t) = \frac{dn(t)}{dt} = -\lambda n(t) \quad (2.1)$$

A atividade pode ser medida em Becquerel (Bq) pelo Sistema Internacional (SI), sendo também conhecida em Curie (Ci), onde $1 \text{ Ci} = 3,7 \times 10^{10} \text{ Bq}$.

2.4.2 Atividade Acumulada (\tilde{A})

A atividade de um radiofármaco em um órgão específico varia no tempo, já que o radionuclídeo participa da fisiologia do órgão ou tecido onde é captado. Para calcular a atividade acumulada nesse órgão ou tecido durante o tempo em que este apresenta captação, são utilizadas imagens adquiridas em diferentes períodos após a administração, de forma a estimar a quantidade ou a concentração de radioatividade em uma região específica. O nível de atividade obtida em diferentes tempos *versus* o tempo é plotada em um gráfico, fornecendo a curva de atividade no tempo para um órgão em particular. A integral desta curva fornece o número total de desintegrações, atividade acumulada (\tilde{A}), para a região estudada (figura 2.3) (SGOUROS, 2005).

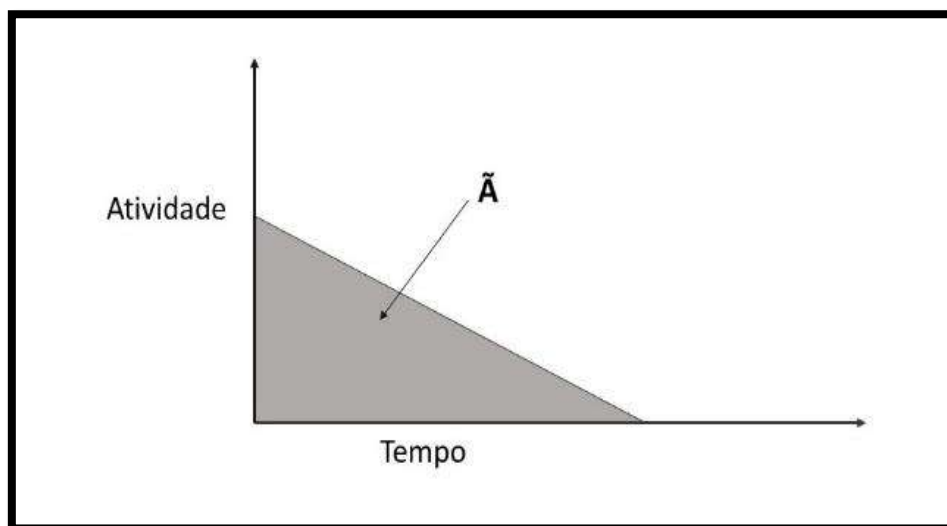


Figura 2.3 – Representação da curva atividade *versus* tempo para uma fonte interna generalizada (SGOUROS, 2005).

2.4.3 Meia-vida efetiva (T_e)

O cálculo de dosimetria interna utiliza dois tipos diferentes de meia-vidas: a meia-vida física (T_p ou $T_{1/2}$), definida como o tempo para que metade do número de átomos se torne estável, e a meia-vida biológica (T_b), que reflete o tempo para excreção do material contido no órgão ou organismo (POWSNER, 2006).

A meia-vida efetiva (T_e) é, então, definida como a combinação entre as duas, sendo o tempo necessário para que a metade da radioatividade inicial desapareça do órgão ou do organismo, pela excreção e pelo decaimento físico. A meia-vida efetiva é sempre menor que a meia-vida física, e é calculada usando a equação 2.2 (POWSNER, 2006):

$$\frac{1}{T_e} = \frac{1}{T_p} + \frac{1}{T_b} \quad (2.2)$$

2.4.4 Dose Absorvida (D)

A dose absorvida, D , é o quociente de $d\bar{\epsilon}$ por dm , onde $d\bar{\epsilon}$ é a energia média depositada pela radiação ionizante na matéria de massa dm (ICRU, 2011), sendo representada pela equação 2.3:

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} \quad (2.3)$$

A unidade de dose absorvida no Sistema Internacional (SI) é o gray (Gy), que representa a quantidade de radiação correspondente à absorção de 1 Joule (J) de energia por quilograma (kg).

2.4.5 Dose Equivalente (H_T)

Os diferentes tipos de radiações interagem de modo distinto nos tecidos e órgãos. A dose equivalente, representada pela equação 2.4, descreve os efeitos de cada tipo de radiação ionizante nos tecidos. O fator de peso de cada radiação foi atualizado pela ICRP (*International Committee on Radiological Protection-ICRP*) na publicação 103 (ICRP, 2007).

$$H_T = \sum w_R D_{T,R} \quad (2.4)$$

Onde $D_{T,R}$ é a dose absorvida no tecido T para uma radiação do tipo R , considerado como um fator de peso da radiação envolvida, devido ao efeito biológico envolvido. No SI a unidade para dose equivalente é o sievert (Sv). O fator R para diferentes tipos de radiação é apresentado na tabela 2.4 (ICRP, 2007).

Tabela 2.4 – Fatores de Peso da Radiação (R) recomendados pela ICRP 103.

Tipo de radiação	Fatores de peso da radiação (R)
Fótons	1
Elétrons e múons	1
Prótons e píons carregados	2
Partículas α e íons pesados	20
Nêutrons	Espectro contínuo

2.4.6 Dose Efetiva (E)

A exposição à radiação de diferentes órgãos e tecidos no corpo resulta em diferentes probabilidades de dano. A dose efetiva é a grandeza dosimétrica que expressa o dano causado pela radiação no tecido e é descrita pela equação 2.5. A unidade de dose efetiva é Sievert (Sv) (ICRP, 2015).

$$E = \sum_T w_T H_T \quad (2.5)$$

Onde

w_T é o fator de peso do tecido ou órgão

H_T é a dose equivalente no tecido ou órgão.

2.5 Dosimetria Interna

A dosimetria interna é o cálculo da distribuição de dose total absorvida em órgãos ou tecidos individuais para fontes internas no organismo, como acontece na Medicina Nuclear. A análise da dose de radiação é fundamental no uso de radiofármacos, tanto no diagnóstico, quanto na terapia (STABIN, 2008). A dosimetria interna para radiofármacos utilizados para fins diagnósticos é usualmente realizada para avaliar a dose efetiva em órgãos alvo em um contexto onde a radiação entregue ao paciente não induza efeitos determinísticos (MARCATILLI *et al*, 2015).

Diferentes propriedades de absorção da radiação nos tecidos são ilustradas na figura 2.4 para fótons, elétrons ou partículas alfas. Os fótons originários no fígado, por exemplo, dependendo da energia, podem irradiar órgãos distantes. Assim, nem toda a energia do fóton é absorvida pelo órgão fonte. Em contraste, a grande maioria da energia dos elétrons ou partículas α será absorvida muito perto da fonte de emissão e dentro do tecido de origem, assim, a absorção de energia para outros tecidos é considerada desprezível (SGOUROS, 2005).

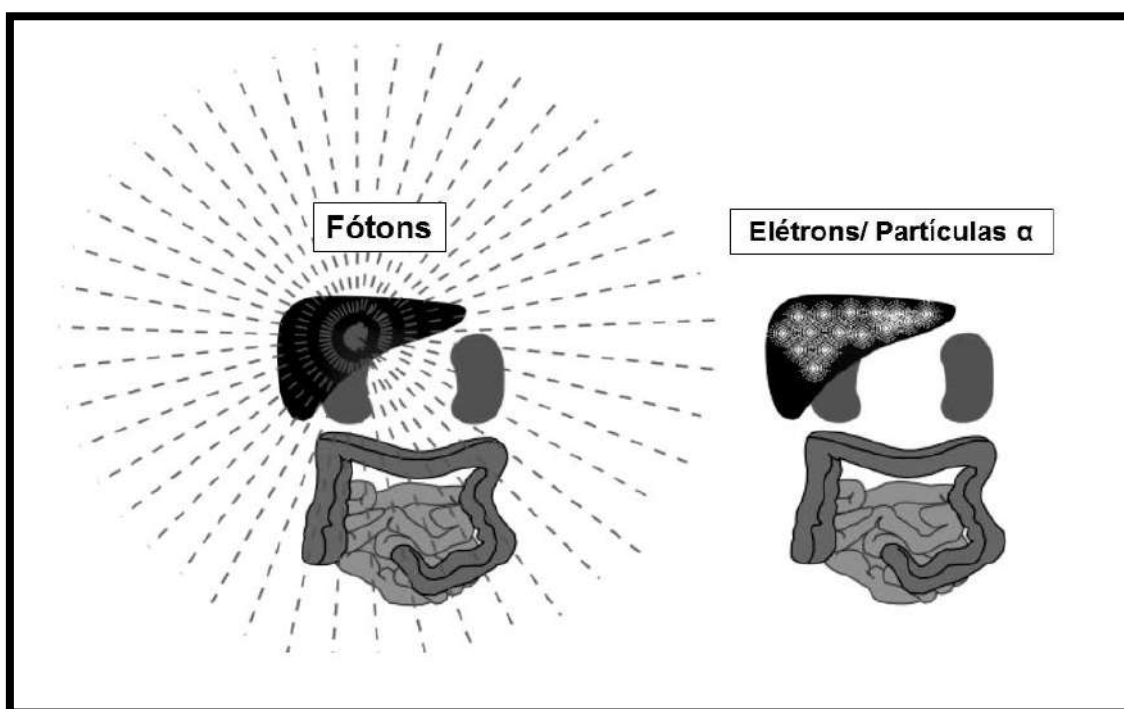


Figura 2.4 – Comparação entre a absorção de energia para fótons e partículas carregadas (SGOUROS, 2005).

Durante anos, o conhecimento de dosimetria foi muito fragmentado para estabelecer valores exatos de dose para o corpo inteiro e para órgãos críticos, como resultado da administração de uma quantidade conhecida de radiofármaco. O compromisso predominante era tentar prever, em ordem aproximada de magnitude, a dose de radiação absorvida para todo o corpo, para os órgãos críticos (órgão no qual o radionuclídeo é captado primariamente) e para os órgãos de eliminação do material. Muitas suposições eram feitas, resultando, assim, em cálculos de dosimetria normalmente acima do valor correto (EARLY e SODDE, 1995).

Para os cálculos de dosimetria interna é necessário conhecer as seguintes características do radionuclídeo: o decaimento nuclear (tipo de decaimento, a percentagem das emissões, energias das radiações, meia-vida), e os coeficientes de interação da radiação com a matéria (coeficiente de atenuação, coeficientes de transferência e de absorção de energia, poder de frenagem). Também são necessários dados anatômicos do organismo, que podem ser obtidos por imagens de tomografia computadorizada por raios X (*Computed Tomography-CT*) ou por simuladores computacionais, conforme será descrito nos tópicos a seguir (MACPARLAND, 2010).

Os cálculos de dose interna foram primeiramente descritos pelo método de Marinelli/Quimby, na década de 1940. A partir de 1968, cálculos mais modernos foram implementados pelos sistemas MIRD (*Medical Internal Radiation Dose*), comitê pertencente à Sociedade de Medicina Nuclear e Imagem Molecular dos Estados Unidos (*Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging-SMNMI*) e pelas publicações da ICRP, que também fornecem dados de fatores de dose para cálculos dosimétricos. A dosimetria interna pode ainda ser calculada através de simulações matemáticas por métodos de Monte Carlo (MACPARLAND, 2010; STABIN, 2008)

2.5.1 Equações de Marinelli

As primeiras aplicações de substâncias radioativas administradas em humanos eram exclusivamente terapêuticas e, como resultado, os cálculos de dosimetria interna foram originalmente focados na terapia. Marinelli notou que o conhecimento sobre a biodistribuição, em particular a taxa de excreção do radionuclídeo, era essencial para uma dosimetria acurada (MACPARLAND, 2010).

As primeiras equações de dosimetria interna foram dadas por Marinelli (STABIN, 2008; EARLY e SODDE, 1995), sendo representadas nas equações 2.6 e 2.7 a seguir:

$$D_{\beta} = 73,8 \times C \times \overline{E_{\beta}} \times T_e \quad (2.6)$$

e

$$D_{\gamma} = 0,0346 \times C \times \Gamma \times \overline{g} \times T_e \quad (2.7)$$

Onde:

D_{β} é a dose por radiação beta, em rad;

D_{γ} é a dose por radiação gama, em rad;

C é a concentração inicial do radionuclídeo, em $\mu\text{Ci/g}$;

$\overline{E_{\beta}}$ é a energia média da radiação β , em MeV ($\approx \frac{1}{2} E_{\text{max}}$);

Γ é a constante de dose gama, em R/mCi/hr, a 1 cm de distância da fonte;

\overline{g} é o fator geométrico para variações na forma, tamanho e volume do órgão;

T_e é a meia-vida efetiva, em dias.

As duas constantes, 73,8 e 0,0346, são fatores de conversão para que os resultados das equações sejam dados em rad. $\overline{E_{\beta}}$ e Γ são valores tabelados, sendo que todos os outros fatores são variáveis.

2.5.2 Sistema MIRD

As publicações MIRD definem os métodos, as equações e os modelos para os cálculos de dosimetria interna em Medicina Nuclear, sendo que a primeira publicação foi realizada em 1968.

O conceito básico do esquema MIRD é descrito na figura 2.5, sendo utilizado para calcular a dose absorvida em um órgão alvo, ou seja, o órgão em que é desejado conhecer a dose absorvida através da radiação emitida por um órgão fonte, que é o órgão no qual o radionuclídeo é incorporado (MACPARLAND, 2010).

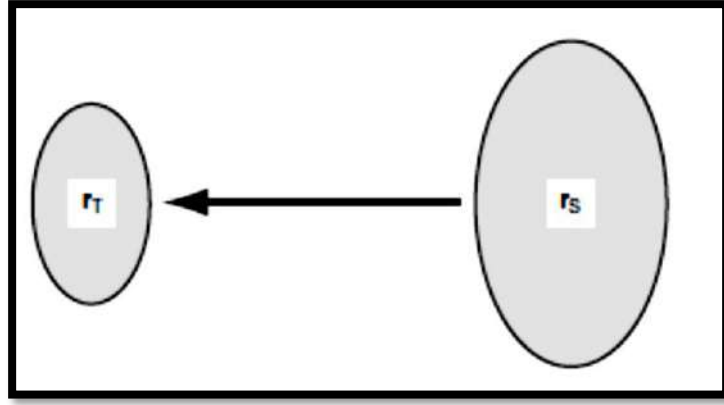


Figura 2.5 – Conceito do esquema MIRD: a dose absorvida em uma região r_T é calculada com base no número total de decaimentos radioativos ocorridos em uma região fonte r_S (MACPARLAND, 2010).

A equação utilizada para calcular a dose absorvida em uma região ou órgão alvo r_T devida à atividade localizada em um órgão fonte r_S , pode ser expressa pela equação 2.8. A dose absorvida pelo órgão alvo, $D(r_T)$, deve ser calculada para cada órgão fonte.

$$D(r_T) = \tilde{A}(r_S) S(r_T \leftarrow r_S) \quad (2.8)$$

Onde:

$\tilde{A}(r_S)$ é a atividade da fonte integrada no tempo (número total de decaimentos nucleares integrados sobre um período de tempo específico);

O valor $S(r_T \leftarrow r_S)$ representa a dose absorvida média depositada no alvo por unidade de atividade integrada no tempo, sendo dado pela equação 2.9:

$$S(r_T \leftarrow r_S) = \frac{\sum_i n_i E_i \varphi_i(r_T \leftarrow r_S)}{m_T} \quad (2.9)$$

Onde:

m_T é a massa do órgão alvo;

n_i e E_i são a frequência e energia de cada tipo de radiação i ;

$\varphi_i(r_T \leftarrow r_S)$ é a fração absorvida, fração de energia emitida pela fonte que é depositada no alvo, para cada tipo de radiação emitida pelo radionuclídeo de interesse.

A equação 2.8 é o ponto de partida para a maioria das abordagens atuais de estimativa de dose absorvida. A equação descreve a contribuição de dose em uma região alvo para apenas uma região fonte (SGOUROS, 2005).

Se em um organismo o radiofármaco é captado por mais de um órgão, teremos neste organismo vários órgãos fontes, e a dose total absorvida $D(r_T)$ para uma região alvo r_T será a soma das contribuições de dose das diferentes regiões fontes, conforme representado pela equação 2.10 (SGOUROS, 2005).

$$D(r_T) = \tilde{A}_{S1} \times S_{T \leftarrow S1} + \tilde{A}_{S2} \times S_{T \leftarrow S2} + \tilde{A}_{S3} \times S_{T \leftarrow S3} \dots = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S) S(r_T \leftarrow r_S) \quad (2.10)$$

2.5.3 Modelo ICRP

A ICRP desenvolveu um modelo dosimétrico muito parecido com o modelo proposto pelo comitê MIRD (ICRP, 1979). O MIRD publicou estimativas de dose para vários radiofármacos, principalmente através de estudos de biodistribuição, mas a ICRP aumentou a abrangência das publicações, tanto na quantidade de produtos radiofarmacêuticos, quanto no fornecimento de dados de cálculos de dose.

As publicações da ICRP contêm várias tabelas com os dados biocinéticos dos radiofármacos e as doses absorvidas para cada órgão no corpo humano. Os principais documentos utilizados em Medicina Nuclear são as publicações 53, 80 e 106 (ICRP, 1988; ICRP, 1998; ICRP, 2008). Recentemente, foi publicada a ICRP 128, contendo dados de novos radiofármacos em uso (ICRP, 2015).

2.5.4 Simulação por Monte Carlo

A simulação por Métodos de Monte Carlo (MMC) é amplamente reconhecida como essencial para estudos de processos físicos em Medicina Nuclear, em Radiologia e em Radioterapia. O Método de Monte Carlo pode ser descrito como um método estatístico que utiliza números aleatórios como base para realizar a simulação de uma situação específica. O transporte de radiação e a interação da radiação com a matéria podem ser descritos como processos estocásticos, assim, podem ser simulados por métodos de Monte Carlo (SARRUT *et al*, 2014; GRIMES e CELLER, 2014; CANTONE e HOESCHEN, 2011; LJUNGBERG *et al*, 2013).

Após definir o modelo do sistema físico de interesse, o método simula processos discretos e contínuos. Para processos contínuos, o método utiliza a função densidade de probabilidade de ocorrência de um fenômeno específico. O único requisito para a simulação é que o sistema e o processo físico possam ser modelados por funções de densidade de probabilidades conhecidas. Para obter uma estatística de erros razoável, um grande número de histórias deve ser simulado, definindo uma estimativa acurada dos parâmetros a serem calculados (LJUNGBERG *et al*, 2013).

O método de Monte Carlo é considerado o mais robusto para estimar as doses absorvidas e apresenta vantagens sobre estudos experimentais, pois se torna mais fácil mudar parâmetros e avaliar os efeitos dessas mudanças durante a investigação. Porém, o uso requer grande tempo de processamento computacional e de treinamento do operador (GRIMES e CELLER, 2014; LJUNGBERG *et al*, 2013).

Estão disponíveis, para o domínio público, vários códigos de transporte de radiação de uso geral, já validados, sendo que cada código foi originalmente desenvolvido para aplicações distintas. Para aplicações em imagens e em dosimetria, muitas ferramentas têm sido desenvolvidas ao longo dos últimos anos. Os códigos mais utilizados são o *Monte Carlo N-Particle (MCNP)*, *Electron Gamma Shower (EGS)* e o *GEometry ANd Tracking (GEANT)*. Contudo, até o momento, a plataforma GATE (*Geant4 Application Tomography Emission*) baseada no GEANT, tem sido a única plataforma de simulação por Monte Carlo de código aberto que suporta simulações em imagem, em radioterapia e em dosimetria no mesmo ambiente (SARRUT *et al*, 2014; HICKSON, 2011).

Em dosimetria interna, os métodos de Monte Carlo são utilizados para calcular os fatores de doses (valores S) para um determinado radionuclídeo. Assim, obtendo os valores S e as atividades acumuladas pelos estudos de biodistribuição do radiofármaco, pode-se estimar a dose absorvida nos órgãos de interesse (XIE e ZAIDI, 2013).

2.6 Plataforma de Simulação GATE 7.1

O código GATE (*Geant4 Application Tomography Emission*) é uma ferramenta de simulação baseada no GEANT4, de código aberto e distribuída gratuitamente. A principal vantagem do GATE é fornecer características adicionais para facilitar as geometrias de simulações, como as geometrias de CT, PET e SPECT (SARRUT *et al*, 2014; LJUNGBERG *et al*, 2013, BRANCO, 2005).

2.6.1 Arquitetura Básica do Código

O GATE consiste de centenas de classes C++, organizadas em uma arquitetura de camadas. O GATE utiliza os processos físicos do GEANT4, como a interação da radiação com a matéria. Podemos definir sua arquitetura básica como consistindo de um núcleo de Geant4 “envolvido” por três camadas: a camada do núcleo, a camada de aplicação e a camada do usuário, conforme representado na figura 2.6. (BRANCO, 2005; LJUNGBERG *et al*, 2013).

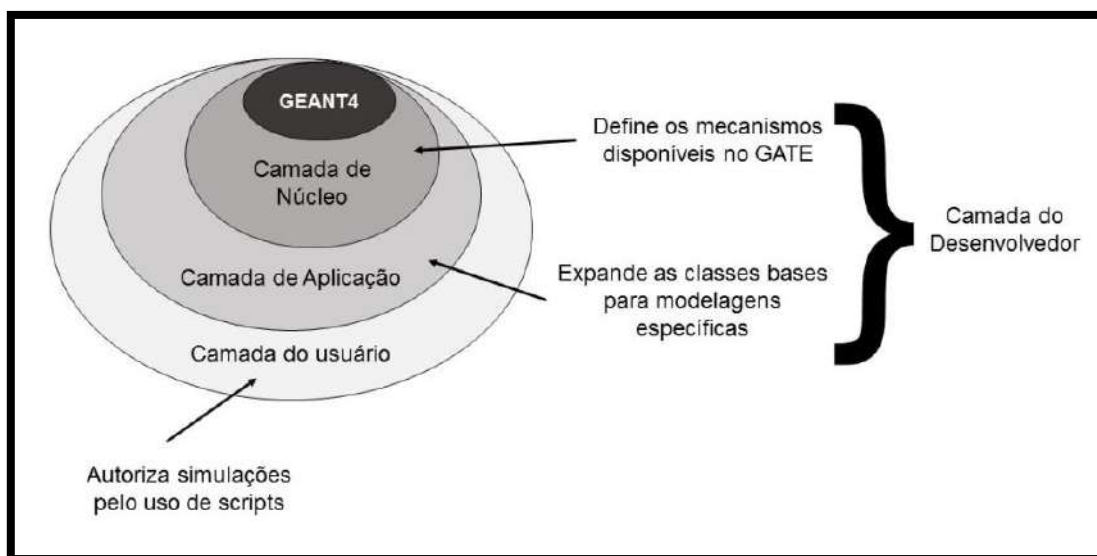


Figura 2.6 - Arquitetura em camadas do código GATE (LJUNGBERG *et al*, 2013).

A camada de núcleo inclui as classes que definem os mecanismos básicos no GATE, como, por exemplo: definição da geometria básica, gerência da fonte radioativa, processo físico, gerência do tempo. A camada de aplicação contém classes herdadas da camada do núcleo para modelar objetos específicos ou processos, como, por exemplo, modelar a forma e movimento de volumes específicos. As funcionalidades disponíveis no GATE podem ser incrementadas através da adição de novas classes nessa camada, sem mudar a estrutura do código. Na camada do usuário, as simulações são configuradas utilizando uma linguagem de *script* (BRANCO, 2005; LJUNGBERG *et al*, 2013).

A arquitetura do GATE para a simulação em dosimetria consiste nas seguintes etapas (BERDEGUEZ, 2016):

1. Definir a geometria denominada mundo
2. Definir a geometria do simulador
3. Montar o processo físico
4. Definir as fontes
5. Definir as saídas
6. Inicializar a simulação

2.6.1.1 Definição da geometria denominada “mundo”

O “mundo” é o único volume já definido no GATE quando se inicia uma macro. Todos os outros volumes são definidos como “filhos” da geometria “mundo”. O mundo é um exemplo típico do GATE que tem propriedades pré-definidas: é uma caixa centrada na origem e o rastreamento de qualquer partícula é parado quando esta escapa do volume “mundo”. Este volume pode ser de qualquer tamanho e deve incluir todos os volumes envolvidos na simulação (JAN *et al*, 2014; BERDEGUEZ, 2016)

2.6.1.2 Definição da geometria do simulador

Os outros volumes de interesse na geometria da simulação são criados dentro do “mundo” e são definidos como “filhos”. Podemos definir vários tipos de geometrias e também a inserção de geometrias previamente definidas como, por exemplo, os simuladores computacionais (JAN *et al*, 2014; BERDEGUEZ, 2016).

Para simuladores computacionais, o GATE suporta os seguintes formatos de imagem (JAN *et al*, 2014):

- ASCII
- Interfile format: header .h33 + raw image.i33
- Analyze format: header.hdr + raw image .img
- MetaImage format: header.mhd+ raw image.raw

O GATE utiliza uma base de dados (GateMaterials.db) para definir as propriedades de cada material presente no simulador, apresentada no Anexo C. A conversão dos valores de pixel da imagem (escala de cinza) para materiais é definida através do arquivo range_geo.dat (JAN *et al*, 2014)

2.6.1.3 Configuração dos processos físicos

Após a definição dos volumes, dos simuladores e dos detectores, o processo físico de interesse na simulação precisa ser especificado. O GATE utiliza os modelos do GEANT4 para os processos físicos de interação da radiação com a matéria, que podem ser configurados através de bibliotecas (JAN *et al*, 2014; BERDEGUEZ, 2016).

As seguintes bibliotecas estão disponíveis no GATE-versão 7.1:

- egammaStandardPhys.mac: biblioteca com os processos físicos para fótons, e- e e+ com os processos padronizados. É recomendado utilizar a “option3”;
- egammaLowEPhys.mac: biblioteca para fótons, e- e e+ para processos de baixa energia;
- egammaStandardPhysWithSplitting.mac: biblioteca alternativa para egammaStandardPhys.mac com uma separação para o *bremsstrahlung*.
- hadrontherapyStandardPhys.mac: biblioteca para hadronterapia com os processos padrões e é recomendado utilizar a “option3”;
- hadrontherapyLowEPhys.mac: biblioteca para hadronterapia com processos de baixa energia

2.6.1.4 Definição da fonte

No GATE a fonte é representada por um volume no qual as partículas (pósitron, gama, íon, próton) são emitidas. O usuário pode definir a geometria da fonte e suas características, como a direção da emissão, a distribuição de energia e a atividade. A meia-vida de radionuclídeo é geralmente obtida pela base de dados no GEANT4, mas também pode ser configurada pelo usuário. Um simulador também pode ser usado para definir a geometria da fonte. As atividades em cada geometria presente no simulador são definidas no arquivo `activity_range.dat` (JAN *et al*, 2014; BERDEGUEZ, 2016).

2.6.1.5 Definição das saídas

Os dados de saída podem ser armazenados em múltiplos formatos: ASCII, ROOT, LMF, ECAT7, SINOGRAM, INTERFALE, entre outros (JAN *et al*, 2014, BERDEGUEZ, 2016).

2.6.1.6 Inicialização da Simulação

A simulação com o GATE pode ser realizada tanto pelo número de histórias previamente definido, como pelo tempo de estudo. O tempo de estudo não é igual ao tempo necessário para a simulação. Para simular o número de histórias escolhido, as seguintes linhas de comando são utilizadas (JAN *et al*, 2014, BERDEGUEZ, 2016):

```
/gate/application/noGlobalOutput  
/vis/disable  
/gate/application/setTotalNumberOfPrimaries 100000000  
/gate/application/start  
/gate/application/setTimeSlice 1 s
```

Para simular com o tempo de estudo, utiliza-se as seguintes linhas de comando (JAN *et al*, 2014):

```
/gate/application/setTimeSlice 1. s  
/gate/application/setTimeStart 0. s  
/gate/application/setTimeStop 500. s  
/gate/application/startDAQ
```

2.6.2 Estudos com o GATE para Dosimetria Pré-clínica

O GATE tem sido largamente utilizado e validado em uma grande variedade de estudos em Medicina Nuclear, especialmente em aplicações para PET e SPECT (SARRUT *et al*, 2014).

Esse código também tem sido usado na dosimetria pré-clínica para estudar a deposição de energia (dose absorvida) por radiofármacos em camundongos (SARRUT *et al*, 2014). TASCHEREAU e CHATZIOANNOU (2007) utilizaram um simulador de camundongo, denominado MOBY, para calcular a distribuição de dose para radiofármacos usados em PET (^{18}F -FDG, ^{18}F -FLT (fluoro -3'-deoxy-3'-L-fluorothymidine), ^{18}F -Fluoreto-íon), utilizando o GATE para os seguintes órgãos de interesse: bexiga, rins, fígado, tumor, coração e corpo inteiro.

2.6.3 Estudos com o GATE para Dosimetria Interna em Pacientes

O GATE tem sido utilizado não apenas para a dosimetria em pequenos animais, mas também para dosimetria em humanos. MARCATILLI *et al* (2015) compararam três métodos utilizados para calcular a dosimetria interna do radionuclídeo ^{18}F em humanos. Os três métodos escolhidos foram o *software* OLINDA, o *software* STRATOS e o método de Monte Carlo utilizando o código GATE. Considerando a dosimetria MC como um termo de comparação, foi observado que as doses obtidas com o *software* OLINDA podem ser subestimadas por um fator de 2, enquanto as doses obtidas com o STRATOS podem ser ainda menores.

BERDEGUEZ (2016) utilizou o código GATE para desenvolver uma metodologia de planejamento dosimétrico individual em pacientes submetidos ao procedimento de radiosinoviotese, determinando a dose absorvida resultante da administração do radiofármaco ^{90}Y -Hidroxiapatita em joelhos de pacientes.

Outra aplicação importante relativa ao uso de simuladores animais é na aquisição de imagens, onde modelos computacionais realistas são utilizados para simular o processo físico e, também, características da geração de imagem (XIE e ZAIDI, 2016).

2.7 Construção de Modelos Computacionais para pequenos animais

O rato de laboratório é muito utilizado para pesquisas em genética, imagem molecular, dosimetria, e em outras aplicações científicas. Tem sido extensivamente utilizado para avaliar a biodistribuição, a farmacocinética, a radiotoxicidade e a eficácia de novos radiofármacos em pesquisas pré-clínicas. A dosimetria de radiação é um importante campo de aplicação onde os animais de laboratório têm participação primária (HINDORF *et al*, 2014; XIE e ZAIDI, 2016).

Para a simulação pelo método de Monte Carlo é necessário utilizar modelos computacionais como simuladores, que representem a anatomia. Os primeiros modelos desenvolvidos foram os matemáticos. Em seguida, surgiram os modelos voxelizados, resultando em simuladores com anatomia mais adequada, sendo que nos últimos anos foram criados os modelos híbridos, que apresentam uma estrutura ainda mais realista (XIE e ZAIDI, 2016).

2.7.1 Modelos Estilizados ou Matemáticos

Em simuladores estilizados ou matemáticos os órgãos são definidos por equações matemáticas, ou por uma geometria simples, como elipsóides, cilindros ou retângulos (KONIJNENBERG, 2004; LJUNGBERG, 2013). O primeiro simulador computacional animal foi desenvolvido por HUI *et al* (1994), representado na figura 2.7, baseado em um camundongo *nude*, de peso de aproximadamente 25 g, e foi utilizado para calcular doses internas resultantes de radionuclídeos marcados com Ytrio-90 utilizando o código EGS4.

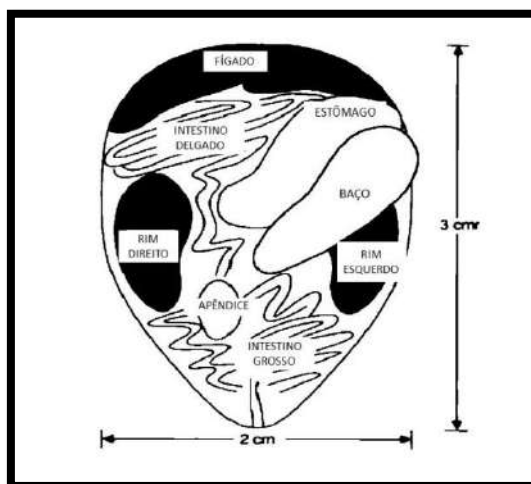


Figura 2.7 – Modelo matemático desenvolvido por HUI *et al* (1994).

Após essa primeira tentativa, foram criados outros simuladores matemáticos estilizados. HINDORF *et al* (2004) desenvolveram um simulador matemático que foi utilizado para calcular doses internas dos seguintes radionuclídeos: ^{90}Y , ^{131}I , ^{111}In e $^{99\text{m}}\text{Tc}$.

Outro modelo estilizado foi desenvolvido por KONIJNENBERG (2004), baseado em ratos *Wistar*, onde foram medidas as dimensões e as massas do fígado, baço, rins, pulmões, coração estômago, intestino delgado e grosso, tireoide, fêmur, medula óssea, testículos, bexiga e carcaça. Este modelo foi utilizado para realizar a dosimetria pré-clínica em terapia com radionuclídeos ligados a receptores de peptídeos, tais como ^{90}Y , ^{111}In e ^{177}Lu , através do código MCNP4.

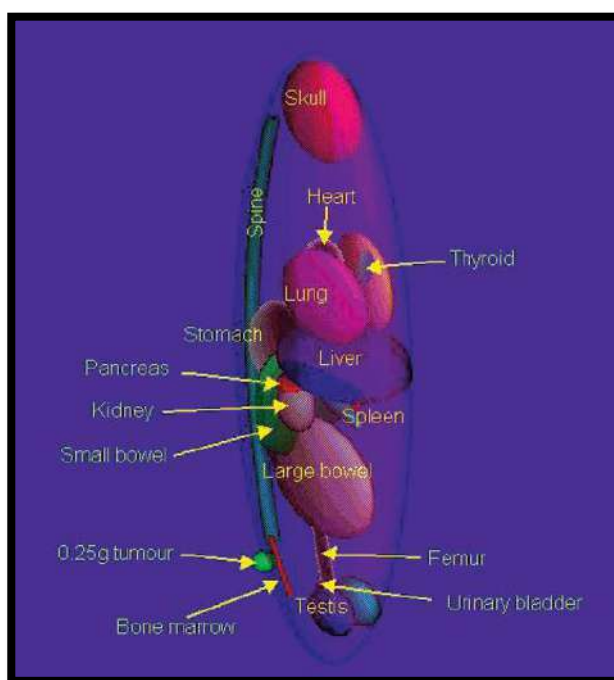


Figura 2.8 - Modelo matemático desenvolvido por KONIJNENBERG (2004).

A massa e a forma dos órgãos e suas localizações relativas têm efeitos consideráveis na dosimetria animal, sendo que a massa é o parâmetro mais importante para obter os fatores de doses (valores *S*) (HINDORF, 2004). Portanto, era necessário desenvolver simuladores mais realistas e mais próximos da descrição da anatomia real do animal. Com o avanço dos *softwares*, a construção de outros tipos de simuladores foi possível, como os modelos voxelizados e os modelos híbridos (STABIN *et al*, 2005).

2.7.2 Modelos Voxelizados

Os simuladores voxelizados são baseados em imagens de Tomografia Computadorizada (TC), de Micro Tomografia Computadorizada (Micro CT), ou de Ressonância Magnética (MRI) (LJUNGBERG et al, 2013).

A construção de modelos voxelizados requer um grande número de imagens de alta resolução, que necessitam ser processadas utilizando *softwares* dedicados para a segmentação, onde se atribui a cada voxel uma identificação (*ID*) correspondente ao órgão de interesse, ou seja, todo o volume de um órgão estará identificado com um único valor de pixel. O processo de identificação e delimitação do volume do órgão durante a construção do modelo demanda uma grande quantidade de tempo quando é realizada manualmente (XIE e ZAIDI, 2016).

STABIN *et al* (2005) desenvolveram dois modelos computacionais voxelizados para um camundongo transgênico (massa de 27 g) e de um rato *Sprague-Dawley* (massa de 248 g). As imagens foram obtidas por TC dedicado para pequenos animais. Foram calculadas as doses absorvidas para radionuclídeos emissores β , ^{90}Y e ^{188}Re , com o código de Monte Carlo MCNP.

DOGDAS *et al* (2007) desenvolveram um simulador voxelizado baseado em imagens de alta qualidade de PET e CT, além de secções criogênicas de um rato *nude* macho (Figura 2.9). Usando uma edição interativa, os autores segmentaram e rotularam os seguintes órgãos: cérebro, cerebelo, bulbos olfatórios, medula, músculos, olhos, glândulas lacrimais, coração, pulmão, fígado, estômago, baço, pâncreas, glândulas adrenais, rins, testículos, bexiga, esqueleto e a pele.

Foi desenvolvido um modelo voxelizado de um rato *Sprague-Dawley* por WU *et al* (2008). Um total de 13 órgãos e tecidos foram segmentados e foi calculada a dose absorvida para fontes externas de fótons com energia entre 10 keV e 10 MeV, através do código de Monte Carlo MCNPx.

ZHANG *et al* (2009a) criaram um simulador voxelizado, representado na figura 2.10. Os órgãos segmentados neste modelo foram: o esqueleto, o coração, os pulmões, o fígado, o baço e a carcaça (incluindo músculos, pele e outros órgãos não segmentados). Este simulador foi utilizado em estudos de bioluminescência.

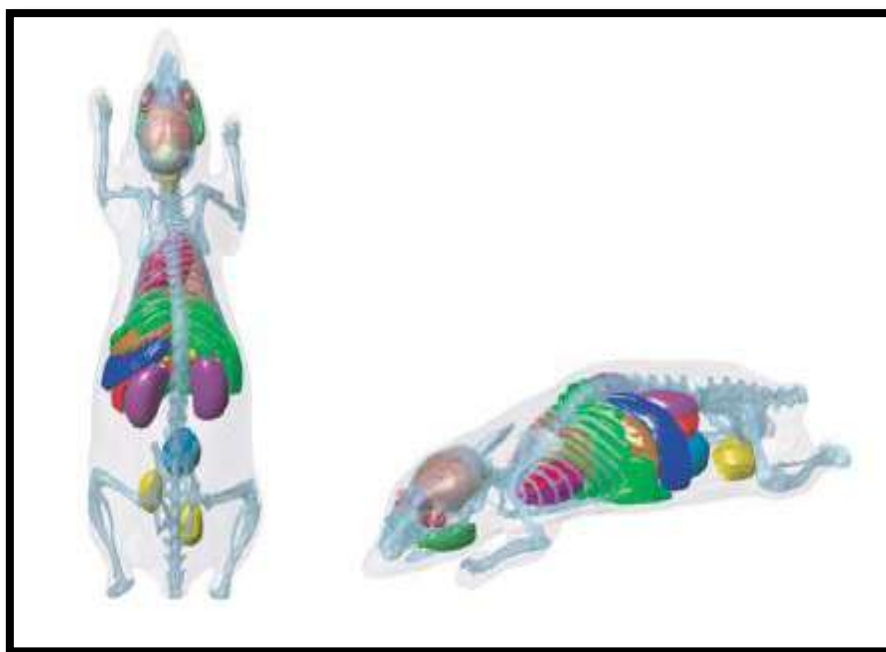


Figura 2.9 – Modelo voxelizado desenvolvido por DOGDAS *et al* (2007).

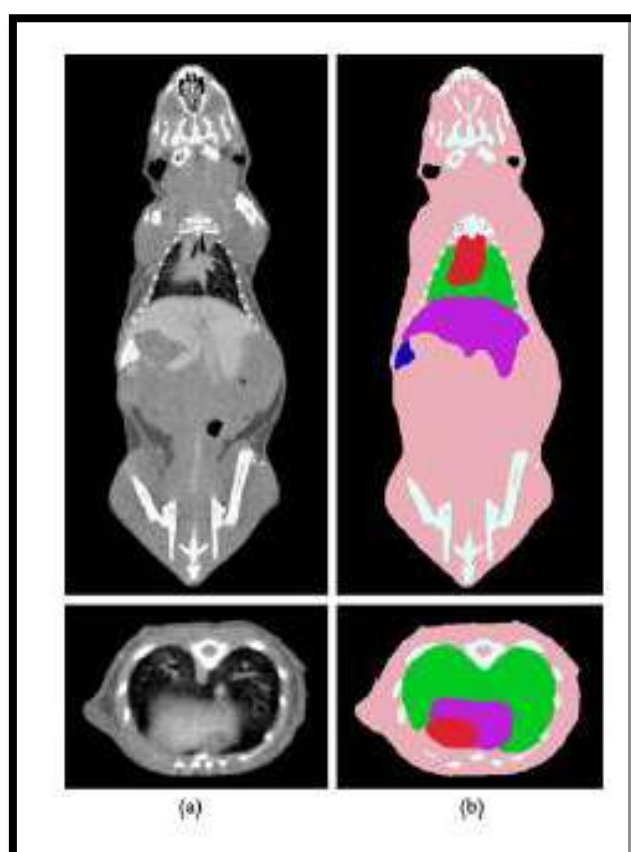


Figura 2.10 – Modelo voxelizado a) Imagens dos cortes coronais e transversais de Micro CT; b) Simulador voxelizado nos cortes coronais e transversais (ZHANG *et al*, 2009a).

2.7.3 Modelos Híbridos

Os simuladores híbridos combinam as vantagens dos simuladores matemáticos e dos voxelizados. São construídos inicialmente como os voxelizados, utilizando os dados de TC, micro CT ou MRI. As estruturas segmentadas são encaixadas com superfícies suavizadas, *Nonuniform rational b-splines (NURBS)*, que são geralmente usadas para definir cada objeto anatômico. As estruturas NURBS inferiram maior realismo aos modelos voxelizados, proporcionando a flexibilidade de um simulador matemático e possibilitando variação dos modelos anatômicos (tamanho) além de simulação de movimentos, como a respiração (LJUNGBERG, 2013; SEGARS *et al*, 2004).

SEGARS *et al* (2004) criaram o primeiro modelo animal híbrido. Esse modelo foi construído a partir de imagens de Ressonância Magnética (RMI) de um camundongo macho linhagem C57BL/6, o denominado *MOBY*. Este modelo é muito popular e tem sido utilizado em estudos de dosimetria pré-clínica, representado na figura 2.11.

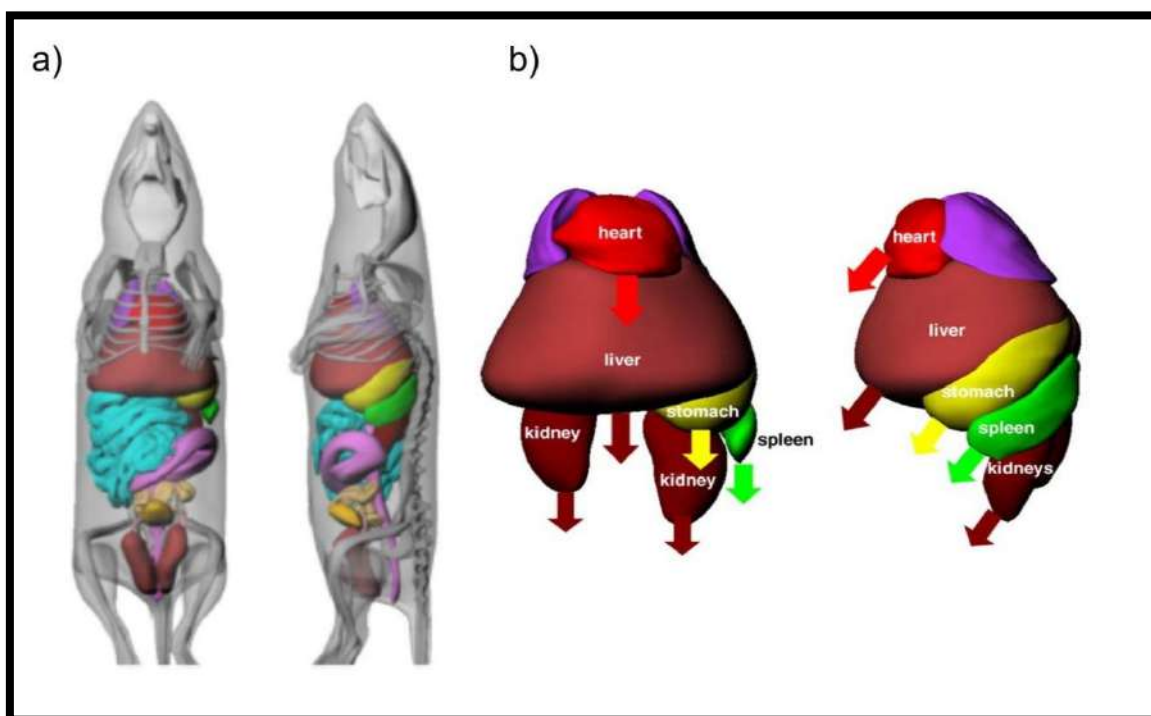


Figura 2.11 – Simulador *MOBY*: a) Vista anterior (esquerda) e lateral (direita) do simulador de camundongo digital; b) movimentos de inspiração do fígado (diafragma), estômago, baço, coração e rins utilizados no simulador de camundongo. Os movimentos de expiração foram simulados como sendo o inverso dos movimentos de inspiração (SEGARS *et al*, 2004).

ZHANG *et al* (2009b) também desenvolveram um simulador com superfícies NURBS para calcular as doses resultantes de exames com a técnica de tomografia Computadorizada por feixe cônico (*Cone Beam CT*) por simulação Monte Carlo.

A figura 2.12 apresenta uma comparação entre os três tipos de simuladores que podem ser utilizados para cálculos de dosimetria interna.

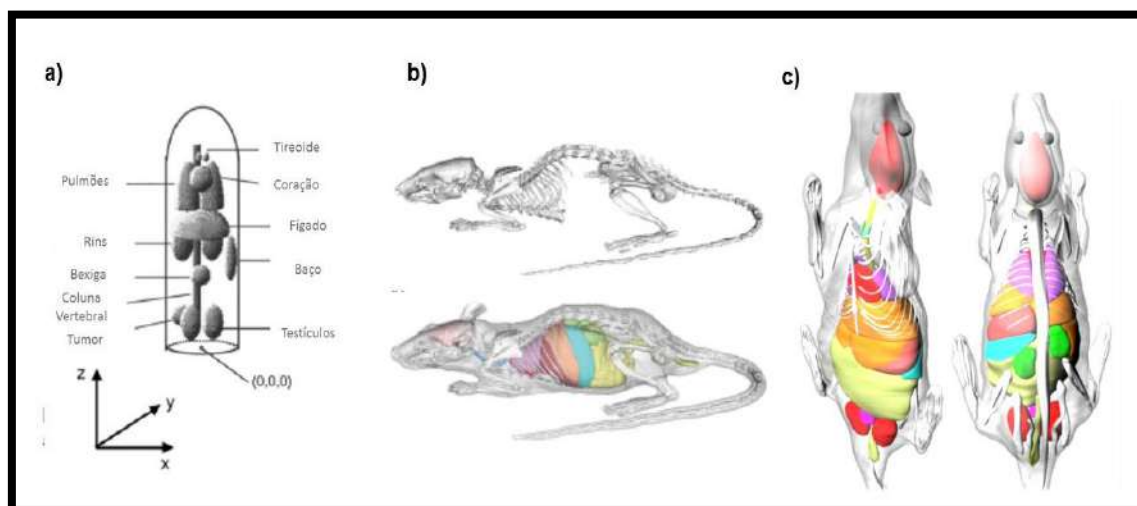


Figura 2.12 – Comparação entre os diferentes tipos de modelos computacionais: a) modelo matemático de um camundongo (HINDORF, 2004); b) visualização do modelo voxelizado desenvolvido por WU (WU *et al*, 2008) com visualização do esqueleto (acima) e órgãos internos do modelo de rato (abaixo); c) Modelo híbrido de um rato desenvolvido por ZHANG (ZHANG *et al*, 2009b).

2.8 Softwares Personalizados para Dosimetria Interna

Muitos *softwares* baseados em modelos de referência padronizados, como os utilizados pela ICRP e pelo MIRD, têm sido propostos para determinar a dose absorvida em medicina nuclear, tanto no uso em diagnóstico como em terapia. Cada programa foi desenvolvido utilizando um tipo de simulador diferente (estilizado, voxelizado ou híbrido), sendo a dose calculada baseada no sistema MIRD, na ICRP ou, ainda, por simulação de Monte Carlo.

2.8.1 MIRDose

O *software* MIRDose foi criado em 1996 e a principal função do programa é fornecer estimativas da dose de radiação por unidade de atividade do radionuclídeo incorporado no organismo. O programa usa as bibliotecas de dados do decaimento de radionuclídeos e “frações absorvidas específicas (SAF)” para calcular os valores *S* de órgãos fontes escolhidos pelo usuário (baseados na biocinética do radiofármaco descrita pela ICRP), e também para órgãos fontes escolhidos pelo usuário. O programa fornece tabelas de valores *S* para todas as combinações de órgãos-fonte e órgãos-alvo, para um dado simulador (STABIN, 1996).

O usuário pode calcular os valores *S* para um modelo de simulador estilizado adulto (70 kg) e para outros cinco modelos de simuladores estilizados pediátricos: 15 anos (57 kg), 10 anos (32 kg), 5 anos (19 kg), 1 ano (9,2 kg) e recém-nascido (3.4 kg). O modelo de 15 anos geralmente é utilizado como um modelo adulto feminino (STABIN, 1996).

2.8.2 OLINDA/EXM

O *software* OLINDA/EXM (*Organ Level Internal Dose Assessment/Exponential Modelling*) versão 1.0 foi desenvolvido para substituir o MIRDose, como uma atualização do mesmo. Neste *software*, o usuário pode realizar o estudo dosimétrico para 814 radionuclídeos, em uma variedade de simuladores para pacientes adultos, pediátricos e, ainda, para grávidas em diferentes fases de gestação (STABIN *et al*, 2005b).

2.8.3 RADAR

Com o avanço no desenvolvimento de modelos computacionais, outro *software* foi desenvolvido para cálculo de dosimetria interna. O RADAR (*RA*diation *D*ose *A*ssessment *R*esource) é um programa que utiliza modelos anatômicos baseados em NURBS, ou seja, os modelos híbridos e o código de Monte Carlo EGS4-VLSI para determinar a dose absorvida em órgãos ou tecidos (STABIN *et al*, 2012).

2.8.4 Outros softwares para Dosimetria interna

Outros *softwares* também foram desenvolvidos para calcular a dosimetria interna. O JADA é uma interface gráfica criada no programa MATLAB que pode ser utilizada para processar dados obtidos por imagens planares, ou imagens tomográficas SPECT, ou imagens híbridas planares/SPECT. Os dados das atividades em cada tempo para as regiões fontes podem ser obtidos utilizando um conjunto de ferramentas. Este programa utiliza os mesmos simuladores do OLINDA e as doses absorvidas também são calculadas através de simulações por Monte Carlo (GRIMES *et al*, 2013).

O CELLDOSE é um código computacional escrito em linguagem C. Este programa é utilizado para estimar a dose absorvida por irradiação de elétrons de baixa energia (10 eV- 1 MeV) no nível celular (CHAMPION *et al*, 2008; MACPARLAND, 2010).

O *software* DoRadlo recebe as informações sobre os órgãos fontes e órgão alvo, fornecendo resultados gráficos e numéricos. Foi desenvolvido utilizando um simulador de voxels, denominado MASH, acoplado ao código de Monte Carlo EGSnrc. A biodistribuição e a cinética do radiofármaco são calculadas através da imagem, por variações de intensidade em pixels de uma dada região de interesse (*Region of Interest-ROI*) (LEAL NETO *et al*, 2014).

Vários grupos, em vários países, que trabalham em dosimetria interna têm desenvolvido suas próprias ferramentas, sendo que dia a dia, novos programas ou aplicativos se encontram publicados.

CAPÍTULO 3

MATERIAIS E MÉTODOS

A construção de um simulador voxelizado obtido através da imagem reconstruída de um animal vivo envolve várias etapas, sendo as principais: aquisição da imagem inicial, segmentação da imagem reconstruída, reconstrução do simulador e inserção no código de simulação escolhido.

Após as etapas de construção e posterior simulação de cálculo de dose absorvida para um determinado radiofármaco, cuja biodistribuição seja de conhecimento prévio por métodos de imagem em medicina nuclear, o processo de cálculo deve ser validado. A validação pode ser realizada por comparação dos resultados obtidos experimentalmente com outro método de cálculo, métodos experimentais ou, ainda, com a literatura.

Nos tópicos a seguir são descritos os procedimentos adotados durante o desenvolvimento do presente trabalho.

3.1 Aquisição de imagens de TC

Os animais escolhidos para este estudo foram os camundongos da linhagem C57BL/6, utilizados em avaliações pré-clínicas de várias doenças. As imagens de tomografia computadorizada (TC) foram fornecidas pelo grupo de pesquisas em Medicina Nuclear do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, pertencente à Universidade Federal do Rio de Janeiro (HU/UFRJ). O uso destes camundongos para pesquisas foi autorizado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais (CEUA) através do processo 01200.001568/2013-87 para o projeto “Melanoma: Do Diagnóstico ao tratamento Utilizando Ixolaris Marcado em um Modelo pré-clínico”.

Essas imagens foram de um camundongo macho obtidas no equipamento Optima PET/CT560 da GE Medical Systems, pertencente ao Serviço de Medicina Nuclear do HU/UFRJ, no formato .dcm (*Digital Imaging and Communications in Medicine-DICOM*). O número total de cortes tomográficos da imagem adquirida foi de 185, com espessura de 0,625 mm.

3.2 Segmentação das imagens

As imagens de TC do camundongo foram segmentadas através do programa *3D Slicer*®. Esse *software* é gratuito e de código aberto para aplicação em imagens médicas. Está disponível para *download* no site <https://www.slicer.org/>. Como uma ferramenta de pesquisa clínica, o *3D Slicer* é similar a uma estação de trabalho em radiologia que suporta visualizações versáteis, mas também fornece funcionalidades avançadas como segmentação, quantificação, aplicação de filtros, renderização de volumes, entre outros (FEDOROV *et al*, 2012). Apresenta uma interface simples, representada na figura 3.1.

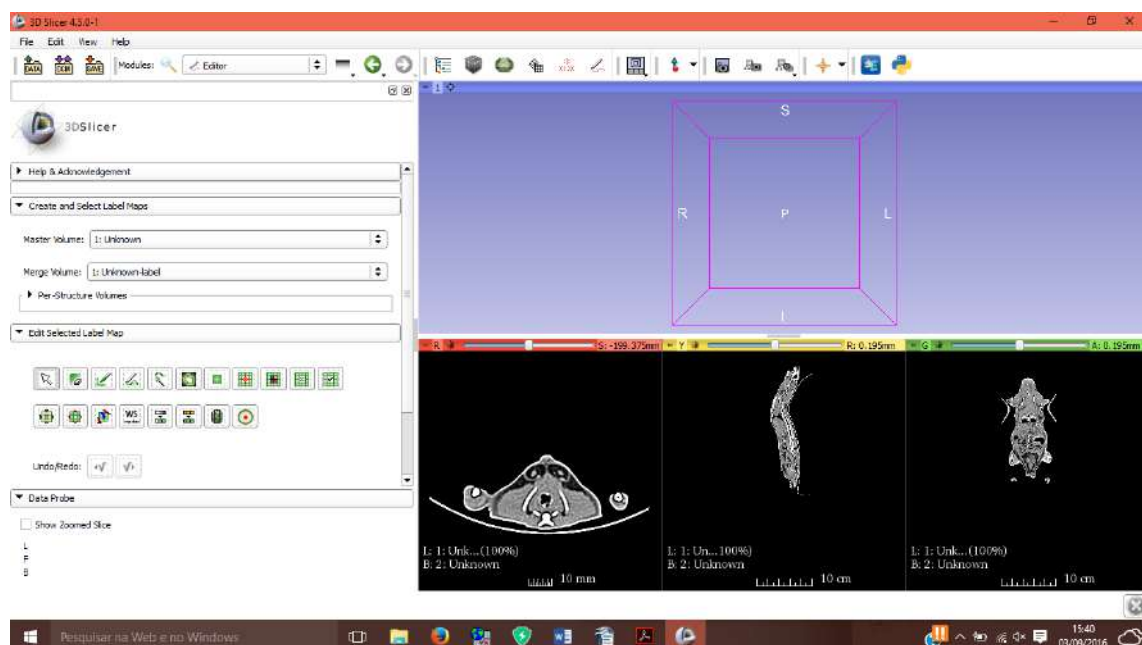


Figura 3.1 – Interface com o usuário do *software 3D Slicer* (<https://www.slicer.org/>).

O *3D Slicer* possui funcionalidades que permitem segmentar órgãos automaticamente através de seus respectivos valores de pixel na escala de cinza nas imagens de TC. Porém, se essas imagens não possuem boa resolução, alguns órgãos não serão reconhecidos automaticamente pelo *software*.

No presente estudo, as imagens de TC não apresentaram uma resolução suficientemente adequada para que a segmentação automática de todos os órgãos fosse realizada. Este fato foi atribuído à aquisição não ter sido realizada em um

equipamento de TC dedicado para pequenos animais e sim em um equipamento para humanos, devido a não disponibilidade do hospital. Os camundongos têm um tamanho muito pequeno e pesam aproximadamente 20 a 30 g, tornando a distância do campo de visão ao corpo do animal excessiva, degradando a resolução.

Os pulmões e o esqueleto foram segmentados automaticamente, os demais órgãos manualmente, corte a corte. A segmentação das imagens foi realizada com o auxílio da anatomia do camundongo obtida na literatura (TREUTING *et al*, 2012). A figura 3.2 apresenta um exemplo de como foram identificados, delimitados e segmentados alguns órgãos na imagem TC com o auxílio do atlas.

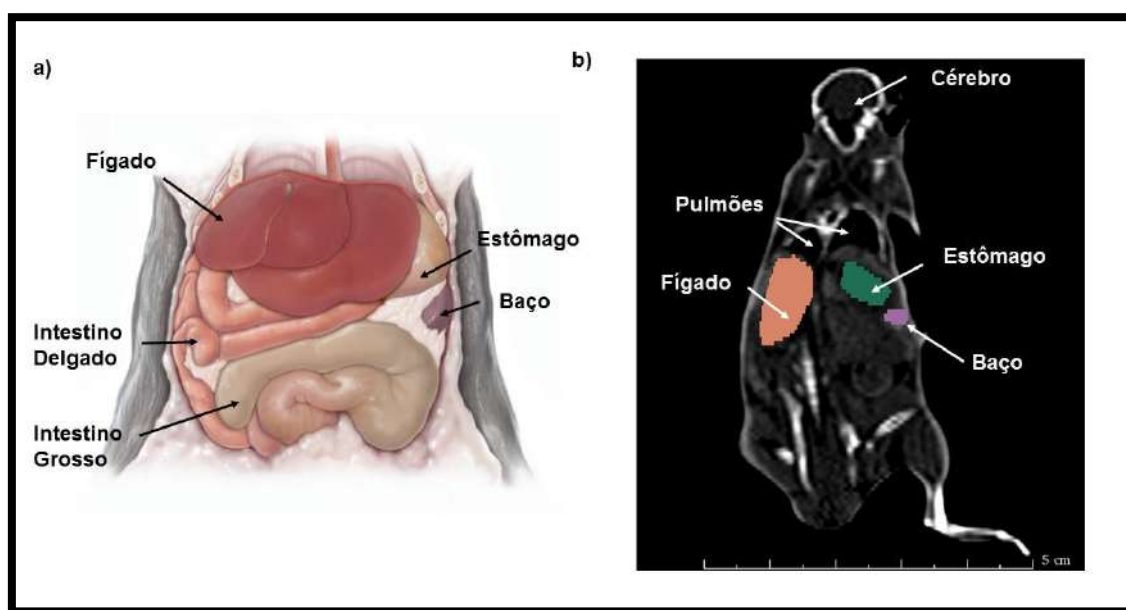


Figura 3.2 – a) Anatomia da região do abdômen do camundongo (TREUTING *et al*, 2012); b) identificação de alguns órgãos na imagem TC.

O fígado, o estômago, a bexiga e os testículos foram os órgãos mais difíceis para identificar o respectivo volume e forma pelas imagens TC, e demandaram um tempo considerável para que fossem segmentados.

Cada órgão foi segmentado separadamente, porém, o armazenamento das imagens foi fiel à imagem original. Assim, para cada órgão segmentado foi criado um estudo com 183 imagens no formato DICOM e, então, posicionado em sua posição real.

Para o estudo dosimétrico foram considerados como críticos os seguintes órgãos: baço, bexiga, cérebro, coração, esqueleto, estômago, fígado, pulmões, rins e testículos.

3.3 Construção do simulador em três dimensões (3D)

Após a segmentação, os estudos com as imagens DICOM de cada órgão segmentado foram fusionados através do mesmo programa *3D Slicer*, construindo-se um simulador em três dimensões.

As imagens segmentadas foram então armazenadas nos formatos DICOM, porém este formato não é compatível com o código GATE, versão 7.1. Utilizando o *software* livre VV (<http://vv.creatis.insa-lyon.fr/>) estas imagens foram convertidas para o formato .mhd, compatíveis com o código GATE 7.1. As etapas de segmentação até a construção do simulador são representadas pela figura 3.3. A tabela 3.1 apresenta as características do simulador desenvolvido neste trabalho.

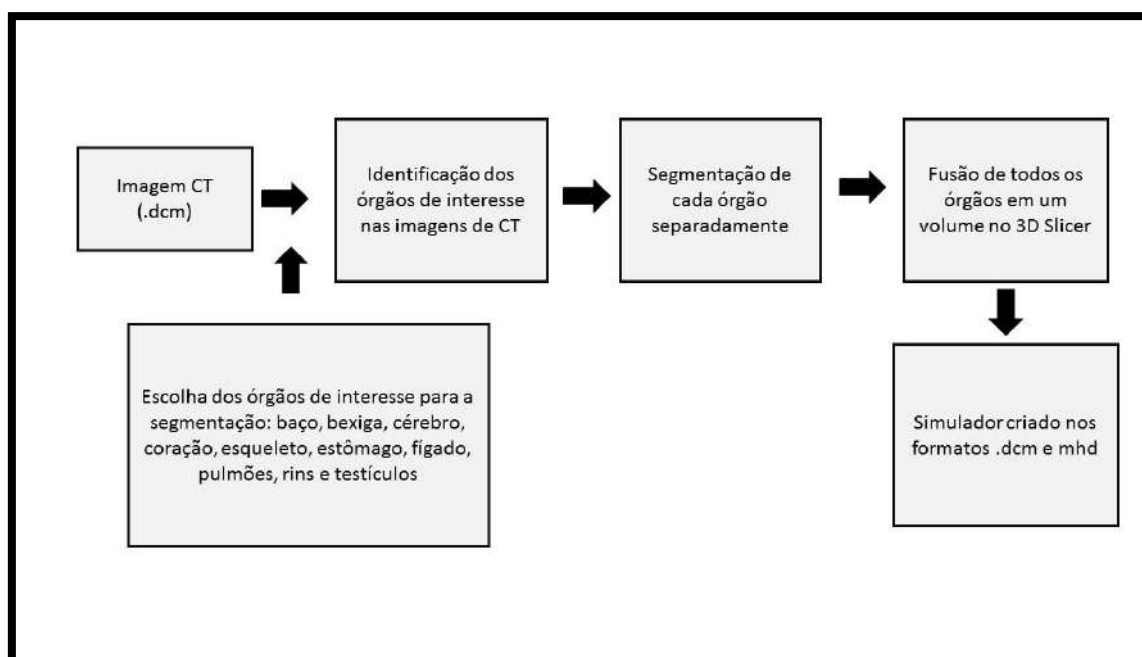


Figura 3.3 – Etapas da construção do simulador em três dimensões.

Tabela 3.1 – Características do simulador.

Formato de imagem	.mhd
Tipo de imagem	Int

Tamanho da matriz (pixels)	512; 512; 183
Tamanho da imagem (mm)	99.9992; 99.9992; 114.374
Origem	-50; -50; -139.25
Espaçamento (mm)	0,19; 0,19; 0,625

3.4 Configurações da Simulação no GATE

A simulação pelo método de Monte Carlo foi realizada através do programa GATE, versão 7.1, com o objetivo de calcular a dose absorvida em órgãos alvo.

O *input* da simulação é o arquivo `mainrato.mac` (ANEXO A). Este arquivo necessita de outros arquivos de entrada auxiliares: `visu.mac`, `verbose.mac`, `voxelizedratophantom.mac`, `voxelizedsourcerato.mac`.

O painel de simulação do GATE é exemplificado na figura 3.4, a seguir. Esse código é composto por três macros principais: DATA, MAC e OUTPUT. Na macro DATA, tem-se os dados de entrada da simulação, o simulador e uma tabela descrevendo a atividade (em Bq) para cada órgão, além da composição dos materiais simulados (`GateMaterials.db`).

No GATE, os dados de saída da simulação são fornecidos na macro OUTPUT. Através de um mecanismo, denominado `DoseActor`, contido no arquivo principal `mainrato.mac`, o GATE armazena a energia depositada no volume em uma matriz de três dimensões. O arquivo que contém os dados da dose absorvida é denominado `output-Edep.mhd`. O formato de saída deste arquivo é uma matriz em três dimensões com as mesmas dimensões do simulador, que pode ser anexada ao volume de interesse.

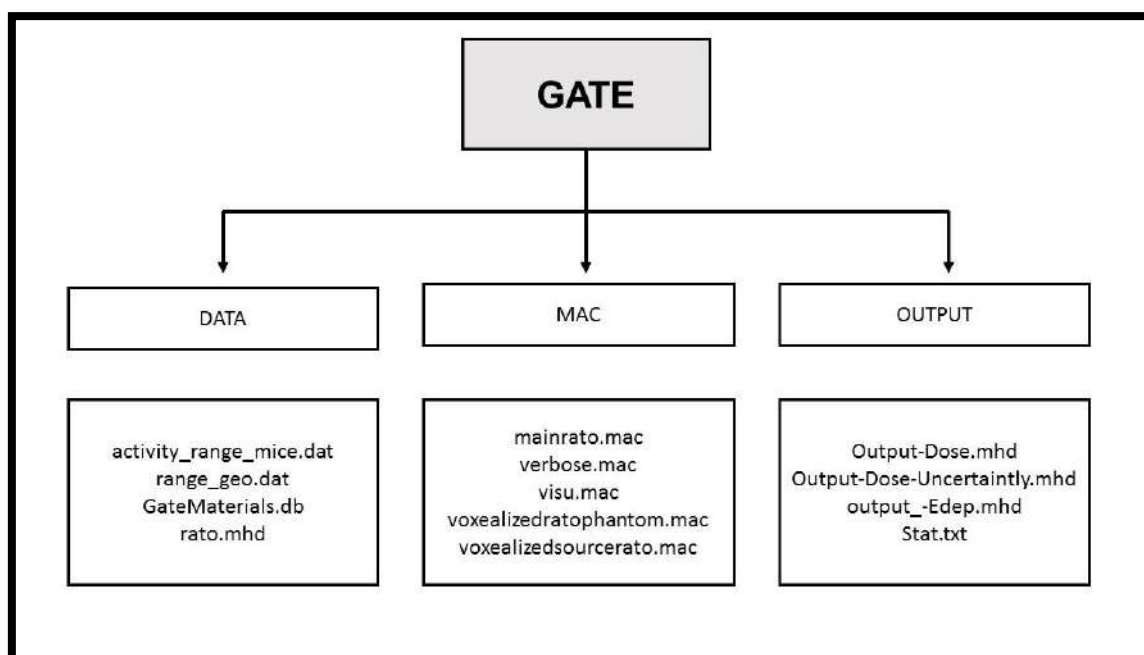


Figura 3.4 – Painel de Simulação do GATE

3.4.1 Definição dos materiais e do processo físico

O processo físico foi definido através da biblioteca emstandard_opt3. O simulador voxelizado foi acoplado na simulação através do arquivo voxelizedPhantomrato.mac (ANEXO B).

O Gate utiliza uma base de dados “GateMaterials.db” (ANEXO C) para descrever os materiais, suas respectivas densidades e composições. Para o simulador desenvolvido neste trabalho foi necessário acrescentar a composição da bexiga e do estômago utilizando a bibliografia com os dados de composição de materiais (MACCONN JR *et al*, 2011).

3.4.2 Configurações da Fonte

Os radiofármacos escolhidos para simulação foram o ^{18}F -FDG e o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ixlolaris, pertencentes à linha de pesquisa do HU/UFRJ. A fonte e o radionuclídeo são descritos no arquivo voxelizedratoSource.mac (ANEXO B).

O ^{99m}Tc -Ixolaris é um radiofármaco novo e foi desenvolvido em 2015 por BARBOSA (BARBOSA *et al*, 2015), utilizado em estudos de fase pré-clínica no Serviço de Medicina Nuclear do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho com o mesmo tipo de camundongo simulado neste trabalho.

O ^{18}F -FDG é utilizado já rotineiramente em exames com a técnica PET/CT em vários serviços de Medicina Nuclear do país, tendo os fatores de dose (valores S já determinados e publicados por KOSTOU *et al* (2016), utilizado no presente estudo para validação da simulação. Para o ^{18}F -FDG, foi configurada a simulação por emissão de pósitrons.

3.5 Cálculos dos Fatores de Doses (valores S)

Para se obter a dose absorvida em cada órgão pelo método de simulação é necessário obter os dados de biodistribuição do radiofármaco e as atividades acumuladas em cada órgão crítico. Para isso é necessária a aquisição de uma série de imagens de medicina nuclear em tempos distintos, de modo que a quantidade de atividade acumulada e as taxas de absorção possam ser estimadas em regiões de interesse (GRIMES *et al*, 2013).

Pela bibliografia, os órgãos-fonte para o ^{18}F -FDG são: bexiga, cérebro, coração, fígado e pulmões; para o ^{99m}Tc -Ixolaris são: bexiga, fígado e pulmão. A biodistribuição para o ^{18}F -FDG e o ^{99m}Tc -Ixolaris são descritas nas tabelas 3.2 e 3.3, respectivamente. A biodistribuição dos radiofármacos é descrita por \tilde{A}_s/A_0 (h), onde \tilde{A}_s é a atividade acumulada em determinado órgão e A_0 é a atividade injetada.

Tabela 3.2 – Biodistribuição do ^{18}F -FDG (ICRP 128, 2014)

Órgão-fonte	\tilde{A}_s/A_0 (h)
Bexiga	0,160
Cérebro	0,210
Coração	0,110
Fígado	0,130
Pulmões	0,079

Tabela 3.3 – Biodistribuição para o ^{99m}Tc -Ixolaris (SORIANO, 2015)

Órgão-fonte	\tilde{A}_s/A_0 (h)
Bexiga	3,83
Fígado	6,13
Pulmão	1,87

A simulação foi feita separadamente, para cada órgão-fonte. Os dados de saída são descritos em um mapa volumétrico de energia depositada, com as mesmas dimensões do simulador. Este mapa é o arquivo de saída: output-Edep.mhd. As incertezas estatísticas da simulação foram calculadas e são descritas no arquivo output-Dose-Uncertainty.mhd.

Foi utilizado o software *Matlab*, versão R2016a (The MathWorks Inc. Natick, MA, USA), para extrair as frações de energia depositada em cada órgão de interesse (em MeV), a partir dos mapas volumétricos fornecidos pelo GATE, versão 7.1. A partir dos valores de energia depositada (E_{dep}), os fatores de doses (valores S) são obtidos a partir das equações 3.1 ou 3.2.

$$Valor\ S\ \left(\frac{nGy}{Bq.h}\right) = \frac{E_{dep}\ (MeV)}{massa\ (g)} \times 576,7 \quad (3.1)$$

Ou

$$Valor\ S\ \left(\frac{Gy}{Bq.s}\right) = \frac{E_{dep}\ (MeV)}{massa\ (g)} \times 0,1602 \times 10^{-9} \quad (3.2)$$

Onde,

$E_{dep}(MeV)$ é a energia depositada em MeV, calculada por simulação de Monte Carlo;

$Massa\ (g)$ é a massa do órgão de interesse;

$576,7\ (10^{-3}\ Gy.g.MeV^{-1}h^{-1}MBq^{-1})$ é o fator de conversão de dose.

Para o ^{18}F -FDG foram realizadas cinco simulações, uma para cada órgão-fonte; para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ixolaris foram realizadas três simulações. Foi definido um total de 100 milhões de histórias para cada simulação, baseado em dados na literatura (KOSTOU *et al*, 2016; XIE e ZAIDI, 2013).

3.6 Validação da Simulação

A validação da simulação foi realizada comparando os fatores de dose (valores S) obtidos neste trabalho com os resultados para o ^{18}F -FDG obtidos por KOSTOU *et al* (2016).

3.7 Cálculo da Dose Absorvida

Após a determinação dos fatores de doses (valores S) pela simulação de Monte Carlo com o código GATE, a dose absorvida em cada órgão de interesse foi calculada, utilizando-se a equação 2.9, pois se tem mais de uma fonte no organismo. Para o ^{18}F -FDG, a dose absorvida em cada órgão de interesse é calculada pela equação 3.3.

$$D(\text{Órgão}) = \sum \tilde{A}_{\text{Fonte}} \times S_{\text{Órgão} \leftarrow \text{Fonte}} = \tilde{A}_{\text{Bexiga}} \times S_{\text{Órgão} \leftarrow \text{Bexiga}} + \tilde{A}_{\text{Cérebro}} \times S_{\text{Órgão} \leftarrow \text{Cérebro}} + \tilde{A}_{\text{Coração}} \times S_{\text{Órgão} \leftarrow \text{Coração}} + \tilde{A}_{\text{Fígado}} \times S_{\text{Órgão} \leftarrow \text{Fígado}} + \tilde{A}_{\text{Pulmões}} \times S_{\text{Órgão} \leftarrow \text{Pulmões}} \quad (3.3)$$

Para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ixolaris são apenas três órgãos-fonte e o cálculo da dose absorvida, em cada órgão de interesse, é descrito pela equação 3.4.

$$D(\text{Órgão}) = \sum \tilde{A}_{\text{Fonte}} \times S_{\text{Órgão} \leftarrow \text{Fonte}} = \tilde{A}_{\text{Bexiga}} \times S_{\text{Órgão} \leftarrow \text{Bexiga}} + \tilde{A}_{\text{Fígado}} \times S_{\text{Órgão} \leftarrow \text{Fígado}} + \tilde{A}_{\text{Pulmões}} \times S_{\text{Órgão} \leftarrow \text{Pulmões}} \quad (3.4)$$

Onde,

\tilde{A}_{Fonte} é a atividade acumulada em cada órgão-fonte

$S_{Órgão \leftarrow Fonte}$ é o valor S em cada órgão de interesse por um determinado órgão-fonte.

A atividade acumulada é calculada pela equação 3.5, utilizando os dados da biodistribuição descritos nas tabelas 3.2 e 3.3 multiplicado pela atividade injetada, ou seja:

$$\tilde{A}_S = \frac{\tilde{A}_s}{A_0} \times A_0 \quad (3.5)$$

As unidades de atividade acumulada são dadas em MBq.h, ou Bq.s.

3.8 Avaliação de incertezas

As incertezas são fornecidas pelo GATE através do arquivo: Dose-Uncertainty.mhd. Este arquivo é um mapa em três dimensões, do mesmo tamanho do simulador. Foi utilizado o software *Matlab* versão R2016a para calcular a incerteza média em cada órgão de interesse. As incertezas médias estimadas para cada simulação são descritas no capítulo 4.

CAPÍTULO 4

RESULTADOS E DISCUSSÕES

Os resultados do presente estudo são apresentados de acordo com cada etapa executada.

4.1 Órgãos Segmentados

Os órgãos definidos inicialmente como importantes para o cálculo de dosimetria interna foram: baço, bexiga, cérebro, coração, esqueleto, estômago, fígado, pulmões, rins e testículos. Cada órgão do camundongo C57BL/6 foi segmentado separadamente através da imagem de TC utilizando o software *3D Slicer*. Para o estômago e a bexiga, não foi possível distinguir o volume e a parede de cada órgão. Os volumes da bexiga e do estômago correspondem à parede e ao conteúdo. A figura 4.1 mostra a imagem TC original, utilizada na segmentação.

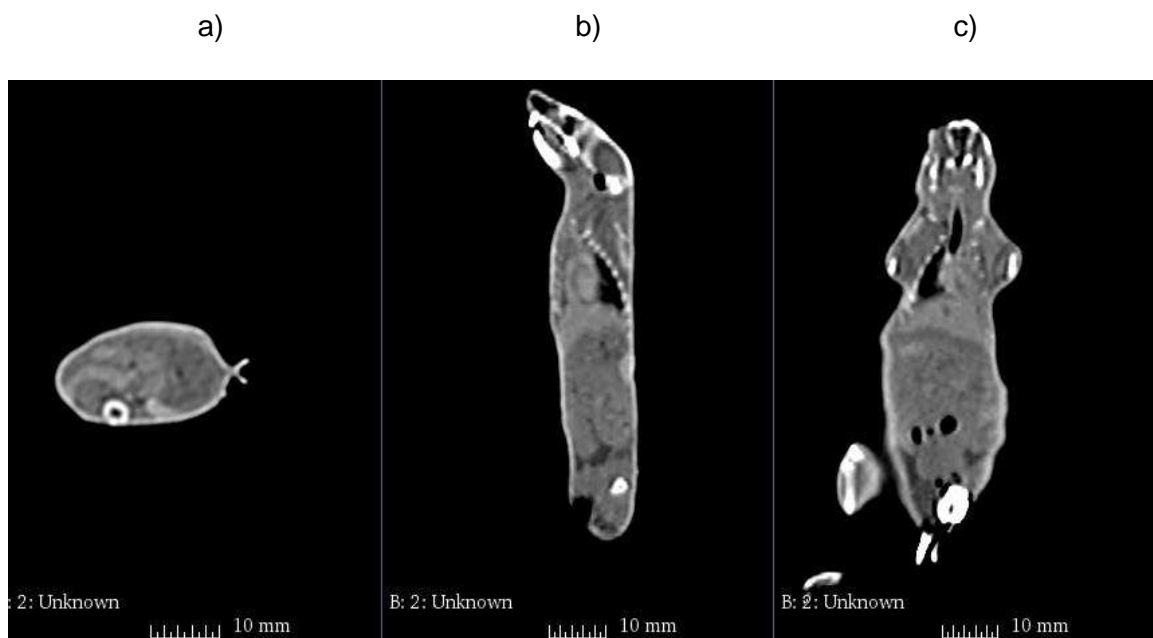


Figura 4.1 – Imagem original de TC de um camundongo C57B: a) corte axial; b) corte sagital; c) corte coronal (Fonte: HU/UFRJ).

Após a segmentação, os órgãos individuais obtidos são apresentados na figura 4.2, a seguir.

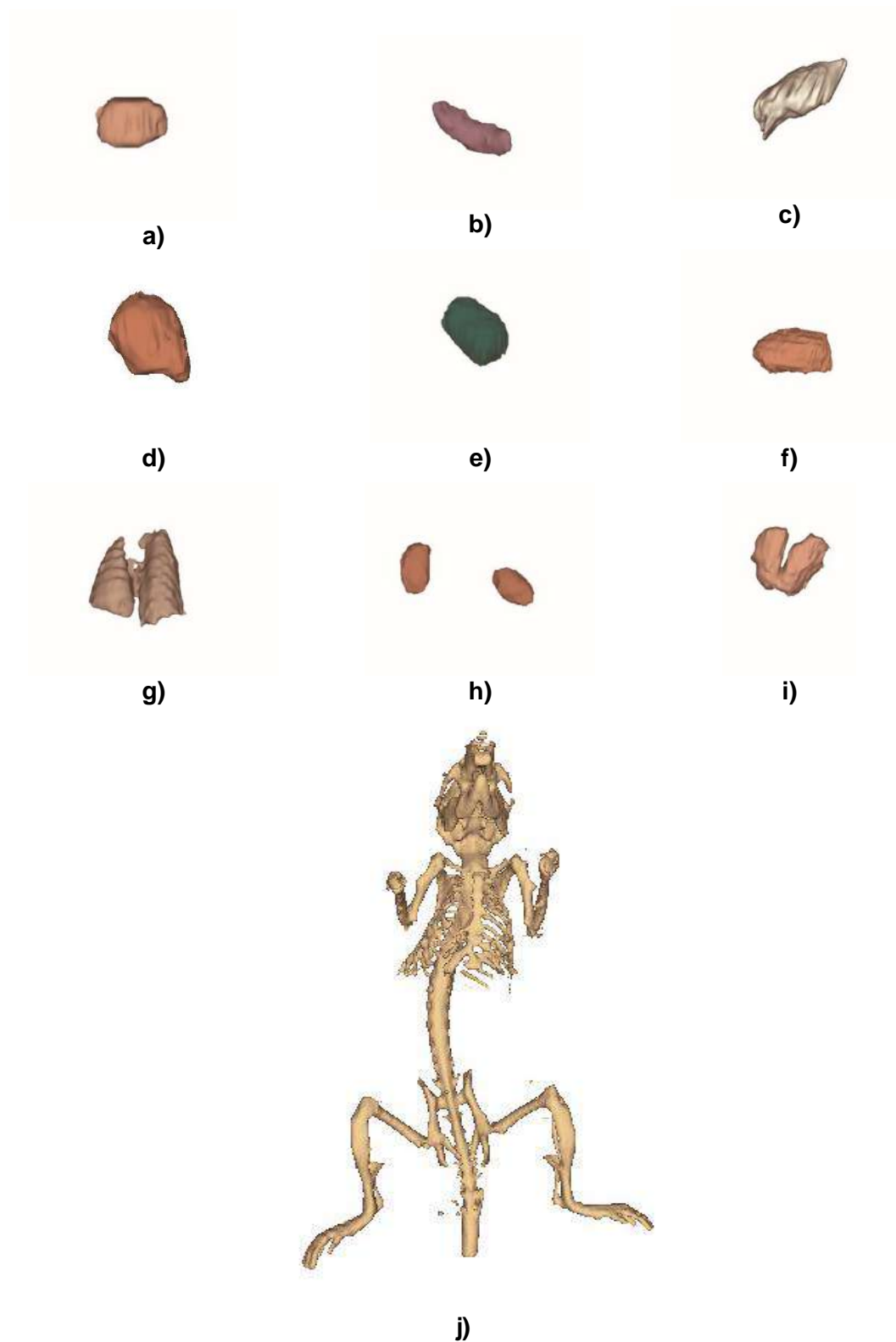


Figura 4.2 – Segmentação: a) baço; b) bexiga; c) cérebro; d) coração; e) estômago; f) fígado; g) pulmões; h) rins; i) testículos; j) esqueleto.

4.2 Simulador Voxelizado

Após a segmentação de cada órgão, as imagens foram fusionadas e foi construído um simulador voxelizado em três dimensões, nos planos coronal e sagital, conforme apresentado na figura 4.3. Esse simulador foi disponibilizado em dois formatos de imagem: DICOM e .mhd.

Para cada órgão segmentado foi atribuído um valor de pixel (ID), sendo um mesmo ID atribuído ao pulmão esquerdo e direito, assim como para os dois testículos e para os dois rins. A pele, os músculos e as demais regiões não segmentadas foram incluídos em “outros tecidos”.

O volume e o número de voxels para cada órgão foi calculado pelo *software 3D Slicer*. A massa de cada órgão foi calculada multiplicando o volume pela densidade correspondente obtida através da literatura (XIE e ZAIDI, 2013). As massas do estômago e da bexiga correspondem à soma da parede e do conteúdo. Os resultados são apresentados na tabela 4.1.

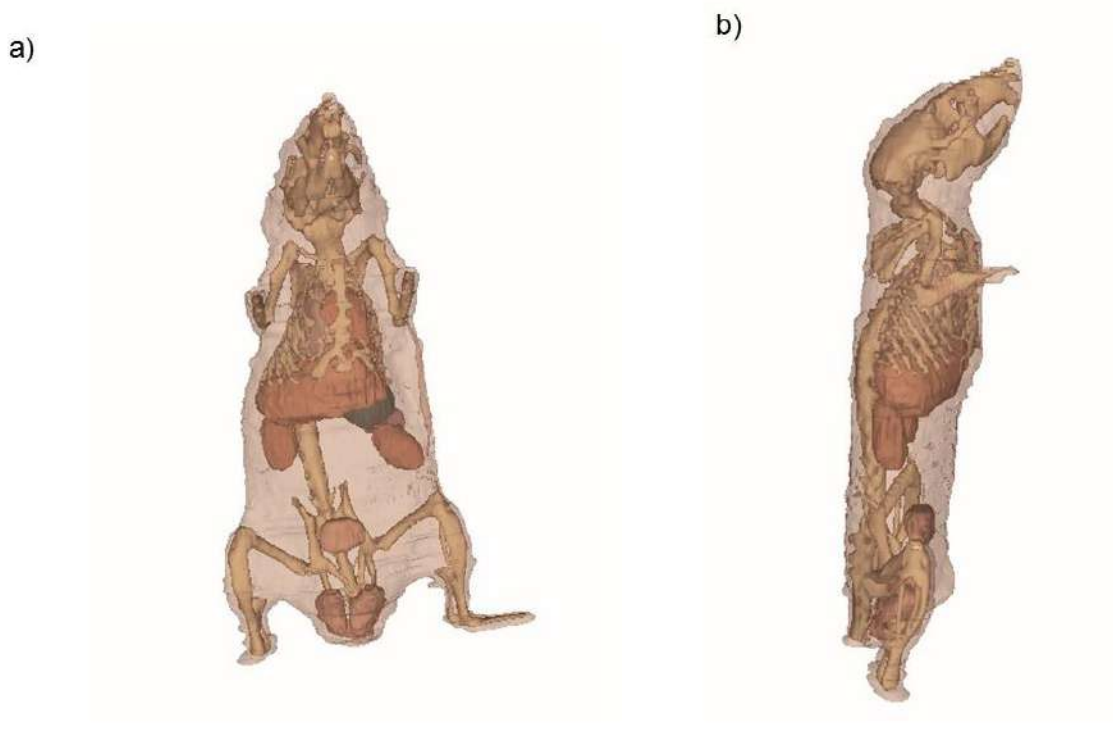


Figura 4.3 – Simulador voxelizado obtido no presente estudo: a) plano coronal; b) plano sagital.

Tabela 4.1 – Dados do simulador voxelizado obtidos no presente estudo.

Órgão	ID	Volume (cm ³)	Número de Voxels	Densidade (g/cm ³)	Massa (g)
Baço	220	0,083	3482	1,06	0,088
Bexiga	226	0,090	3791	1,04	0,094
Cérebro	38	0,239	10025	1,04	0,249
Coração	180	0,229	9604	1,06	0,243
Esqueleto	2	1,906	79926	1,40	2,668
Estômago	57	0,300	12567	1,04	0,312
Fígado	216	1,172	49177	1,05	1,231
Pulmão	172	0,514	21557	0,30	0,154
Rins	222	0,250	10489	1,06	0,265
Testículos	238	0,230	9650	1,04	0,239
Outros Tecidos	3	15,908	667233	1,04	16,544
Total	-	-	-	-	22,087

4.3 Comparação entre geometrias de simuladores

A massa de cada órgão no simulador voxelizado desenvolvido neste trabalho foi comparada com o simulador híbrido *MOBY* utilizado por XIE e ZAIDI (2013). Os resultados são apresentados na tabela 4.2.

Os valores obtidos para as massas dos órgãos do simulador desenvolvido neste estudo se mostraram bem próximas do simulador apresentado por XIE e ZAIDI (2013), com diferenças entre 1 e 22% para alguns órgãos. Entretanto, o esqueleto e o cérebro foram os órgãos que apresentaram maiores diferenças entre os valores de suas massas, com diferenças de 41 e 37 %, respectivamente. A diferença entre as massas da bexiga nos dois modelos é devido ao fato de que no modelo de XIE e ZAIDI (2013) foi definida apenas a parede da bexiga e no modelo desenvolvido neste trabalho foi considerada a parede da bexiga mais o seu volume interior, por isso a diferença entre as massas nos diferentes modelos foi representativo.

Tabela 4.2 – Comparação das massas dos órgãos obtidos pelo modelo de XIE e ZAIDI (2013) e pelo modelo desenvolvido neste estudo.

Órgão	Modelo de XIE e ZAIDI (2013)	Modelo desenvolvido neste estudo (g)	Diferença (%)
Baço	0,07	0,09	-20,45
Bexiga	0,01	0,09	-89,36
Cérebro	0,34	0,25	36,78
Coração	0,22	0,24	-9,36
Esqueleto	1,57	2,67	-41,15
Estômago	0,35	0,31	12,32
Fígado	1,25	1,23	1,54
Pulmão	0,12	0,15	-22,17
Rins	0,23	0,27	-13,23
Testículos	0,22	0,24	-8,06
Músculo	17,68	16,54	6,86
Total	22,06	22,09	-0,12

4.4 Simulação por Monte Carlo para o ^{18}F -FDG

4.4.1 Valores S para o ^{18}F -FDG

Foi realizada uma simulação para cada um dos cinco órgãos fontes do ^{18}F -FDG: bexiga, cérebro, coração, fígado e rins. Os mapas de energia depositada foram fusionados com o simulador voxelizado e estão apresentados nas figuras 4.4 a 4.8.

Através dos mapas de energia depositada, percebemos que esta será maior no próprio órgão-fonte, e nos órgãos próximos ao órgão-fonte. Para órgãos localizados mais distantes dos órgãos-fonte, a energia depositada será menor e, consequentemente, a dose absorvida nestes também será menor. Após extrair as frações de energia depositada em cada órgão de interesse foram obtidos os valores S para cada órgão de interesse, através da equação 3.2. Os resultados e suas respectivas incertezas são descritos na tabela 4.3.

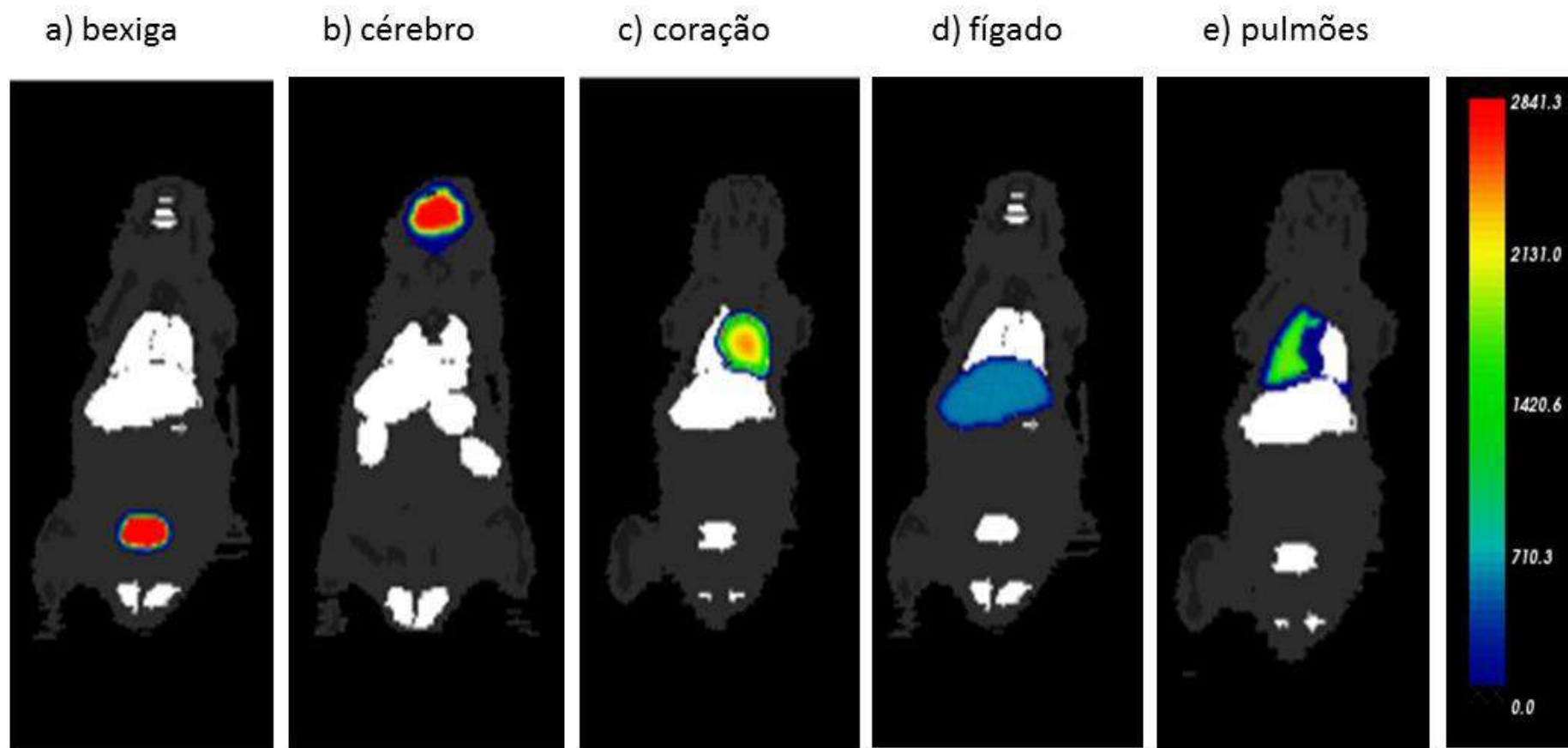


Figura 4.4 – Mapas de distribuição de energia depositada no corte coronal para cada órgão-fonte do ^{18}F -FDG: a) bexiga; b) cérebro; c) coração; d) fígado; e e) pulmões.

Tabela 4.3 – Valores S (Gy/Bq.s) obtidos para o ^{18}F para cada órgão-fonte e respectivas incertezas

Valores S para o ¹⁸ F (Gy/Bq.s)	Órgão-Fonte									
Órgão de Interesse	Fígado	Incerteza (%)	Coração	Incerteza (%)	Pulmões	Incerteza (%)	Cérebro	Incerteza (%)	Bexiga	Incerteza (%)
Baço	3,29E-13	7,16	1,41E-13	9,46	1,89E-13	8,55	3,84E-14	20,80	1,10E-13	11,19
Bexiga	7,35E-14	15,11	3,60E-14	18,94	4,09E-14	18,31	1,19E-14	32,72	4,06E-10	0,18
Cérebro	6,09E-14	19,19	1,36E-13	11,14	1,21E-13	12,23	1,61E-10	0,31	1,57E-14	34,41
Coração	4,03E-13	6,29	1,18E-10	0,20	3,24E-12	1,82	3,02E-14	13,10	1,07E-14	23,22
Esqueleto	2,28E-13	14,77	4,28E-13	12,64	8,33E-13	12,59	1,40E-12	16,39	1,34E-13	19,40
Estômago	1,26E-12	4,73	2,50E-13	7,24	3,87E-13	6,37	3,86E-14	18,25	9,32E-14	12,45
Fígado	3,47E-11	0,67	1,42E-12	6,03	1,29E-12	5,04	4,70E-14	16,61	7,53E-14	13,96
Pulmão	4,44E-12	5,01	3,93E-11	3,08	2,49E-10	0,42	3,20E-13	11,90	1,43E-13	18,83
Rins	4,49E-13	7,64	6,15E-14	12,07	1,14E-13	10,99	1,66E-14	23,49	1,53E-13	9,55
Testículos	2,81E-14	24,85	1,68E-14	28,04	1,87E-14	27,48	6,88E-15	40,03	2,61E-13	7,61
Outros Tecidos	3,53E-13	13,76	7,25E-13	14,15	4,35E-13	13,86	3,18E-13	22,26	7,68E-13	14,45

Os fatores de doses (valores S) são as grandezas que serão multiplicadas pela atividade acumulada em cada órgão-fonte para se obter a dose absorvida. Os fatores de dose estão em função das frações de energia depositada em cada órgão, assim, são maiores para o órgão-fonte e para os órgãos localizados próximos aos órgãos-fontes, devido à energia depositada ser maior nestes órgãos.

As incertezas médias são maiores para os órgãos que estão localizados mais distantes dos órgãos-fontes. O número de histórias (10^8) em cada simulação foi definido a partir da literatura (KOSTOU *et al*, 2016; XIE e ZAIDI, 2013), porém as incertezas foram altas para alguns órgãos. Estas incertezas poderão ser reduzidas se utilizarmos computadores com processadores mais eficientes.

4.4.2 Validação da simulação

Para validar a simulação, os valores S obtidos neste estudo foram comparados com os obtidos por KOSTOU *et al* (2016). Este estudo considerou uma massa total 29 g para o camundongo, sendo que o modelo desenvolvido neste trabalho obteve 22 g. O pulmão e o coração foram os órgãos que apresentavam as menores diferenças entre as massas nos dois modelos e, por isso, foram escolhidos como órgãos-fonte para validar a simulação, comparando os valores S obtidos. Os resultados são apresentados na tabela 4.4.

A comparação entre os valores S obtidos neste estudo e por KOSTOU *et al* (2016) mostraram uma boa concordância, levando em consideração a diferença entre a anatomia dos dois modelos. Os valores S , em geral, são maiores para o modelo obtido neste estudo do que para o estudo de KOSTOU *et al* (2016), em que a massa do camundongo era maior.

KOSTOU *et al* (2016) estudaram o impacto das variações nas massas dos órgãos do camundongo no cálculo da dose absorvida e demonstraram que o tamanho do órgão tem um grande efeito sobre os cálculos dos valores S , apresentando diferenças entre 0,41 – 50% para modelos de 22, 28 e 34 g. XIE e ZAIDI (2013) demonstraram que, em geral, os valores S são maiores quando a massa total do camundongo é menor, ou seja, os valores S aumentam quando as massas dos órgãos diminuem.

Tabela 4.4 – Comparação entre os valores S (Gy/Bq.s) para o ^{18}F obtidos neste trabalho e por KOSTOU *et al* (2016).

Órgão de Interesse	Modelo	Massa do órgão (g)	Valores S (Gy/Bq.s)	
			Órgão-Fonte	
			Pulmão	Coração
Baço	Presente Estudo	0,09	1,89E-13	1,41E-13
	KOSTOU <i>et al</i>	0,13	1,26E-13	1,21E-13
	Diferença (%)	47,73	-33,25	-14,18
Cérebro	Presente Estudo	0,25	1,21E-13	1,36E-13
	KOSTOU <i>et al</i>	0,63	1,02E-13	8,72E-14
	Diferença (%)	170,68	-15,37	-35,88
Coração	Presente Estudo	0,24	3,24E-12	1,18E-10
	KOSTOU <i>et al</i>	0,20	2,02E-12	1,22E-10
	Diferença (%)	-17,70	-37,65	3,39
Fígado	Presente Estudo	1,23	1,29E-12	1,42E-12
	KOSTOU <i>et al</i>	2,14	1,20E-12	7,49E-13
	Diferença (%)	73,84	-6,68	-47,25
Pulmão	Presente Estudo	0,15	2,49E-10	3,93E-11
	KOSTOU <i>et al</i>	0,14	1,08E-10	4,90E-12
	Diferença (%)	-7,79	-56,69	-87,54
Testículos	Presente Estudo	0,24	1,87E-14	1,68E-14
	KOSTOU <i>et al</i>	0,19	1,08E-14	1,79E-14
	Diferença (%)	-20,50	2,36	6,55

4.4.3 Doses Absorvidas para o ^{18}F -FDG

Após a validação da simulação, foram calculadas as doses absorvidas para o ^{18}F -FDG. Foi considerada a administração de 7,4 MBq como atividade injetada para calcular a dose absorvida em órgãos de interesse para o radiofármaco ^{18}F -FDG. Considerando a biodistribuição apresentada na tabela 3.2 da publicação ICRP 128 e os valores S obtidos com o código GATE descritos na tabela 4.3, as doses absorvidas foram calculadas utilizando a equação 3.3 para cada órgão alvo. Também foi calculado o fator de dose absorvida por unidade de atividade administrada, em mGy/MBq. Os órgãos que receberam a maior dose foram: a bexiga, o cérebro, coração e o pulmão.

Tabela 4.5 – Valores obtidos de Dose Absorvida em mGy e Dose Absorvida por unidade de atividade administrada em mGy/MBq para o ^{18}F -FDG.

Órgão	Dose Absorvida (mGy)	Dose Absorvida por unidade de atividade administrada (mGy/MBq)
Baço	$2,63 \pm 0,12$	$0,36 \pm 0,02$
Bexiga	$1730,07 \pm 3,11$	$233,79 \pm 0,42$
Cérebro	$321,24 \pm 1,00$	$43,41 \pm 0,13$
Coração	$354,15 \pm 0,71$	$47,86 \pm 0,10$
Esqueleto	$12,19 \pm 1,32$	$1,65 \pm 0,18$
Estômago	$6,52 \pm 0,23$	$0,88 \pm 0,03$
Fígado	$127,52 \pm 0,86$	$17,23 \pm 0,12$
Pulmão	$655,81 \pm 4,25$	$88,62 \pm 0,57$
Rins	$2,72 \pm 0,14$	$0,37 \pm 0,02$
Testículos	$1,34 \pm 0,09$	$0,18 \pm 0,01$
Outros tecidos	$9,31 \pm 0,72$	$1,26 \pm 0,10$

4.5 Simulação com o GATE para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Ixolaris

4.5.1 Valores S para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ - Ixolaris

A simulação foi validada comparando os resultados obtidos para o ^{18}F -FDG com a literatura. Dessa forma, podemos calcular os fatores de doses e estimar a dose absorvida para outros radiofármacos, utilizando a mesma metodologia. Para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ixolaris, considerando a biodistribuição determinada por SORIANO (2015) e descrita na tabela 3.3, os órgãos-fonte são o fígado, pulmões e bexiga. As simulações foram realizadas separadamente para cada órgão-fonte e foram obtidas as frações de energia depositada em cada órgão.

Na figura 4.5 apresentam-se os mapas de distribuição de energia depositada fusionados ao simulador voxelizado, para cada órgão-fonte. Os mapas de distribuição de energia depositada (Figura 4.5) mostram que a energia depositada é maior no volume dos órgãos-fontes e nos órgãos localizados próximos aos órgãos-fontes; assim, os fatores de doses (valores S) apresentam valores maiores para estes órgãos. Os órgãos localizados mais distantes dos órgãos-fontes apresentaram fatores de doses (valores S) menores.

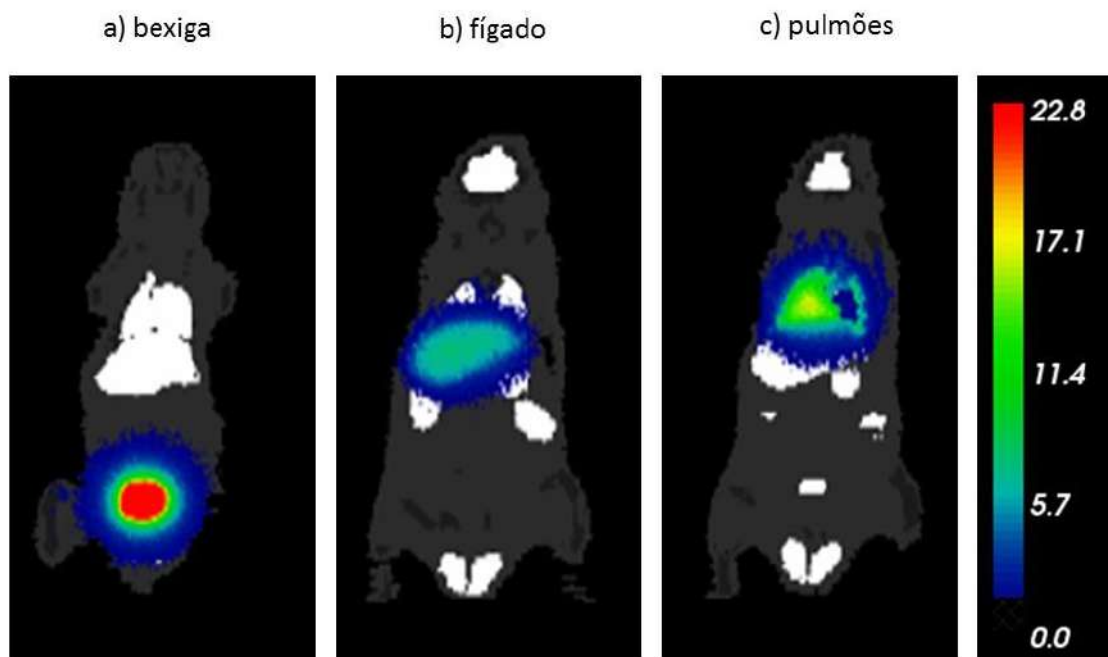


Figura 4.5 – Mapas de distribuição de energia depositada, corte coronal, em cada órgão-fonte para o radiofármaco $^{99m}\text{Tc-lxolaris}$: a) bexiga; b) fígado; c) pulmões.

Os valores S são diferentes para cada radionuclídeo, pois os raios γ resultantes na aniquilação do par pósitron-elétron do ^{18}F têm energias de 511 keV, e os raios γ emitidos pelo ^{99m}Tc têm energia de 140 keV, portanto, os alcances e a energia depositada na matéria serão distintos.

Assim como para o $^{18}\text{F-FDG}$, após extrair as frações de energia depositada em cada órgão de interesse, os fatores de doses (valores S) foram calculados para o radionuclídeo ^{99m}Tc utilizando a equação 3.2 para cada órgão-fonte, em cada órgão de interesse. Os resultados são apresentados na tabela 4.6.

Tabela 4.6 – Valores S (Gy/Bq.s) obtidos para o ^{99m}Tc para cada órgão-fonte e respectivas incertezas

Valores S para o ^{99m} Tc (Gy/Bq.s)		Órgão-Fonte				
Órgão de Interesse	Fígado	Incerteza (%)	Pulmão	Incerteza (%)	Bexiga	Incerteza (%)
Baço	7,53E-14	8,89	4,34E-14	10,58	2,46E-14	12,11
Bexiga	1,66E-14	18,58	8,85E-15	23,38	2,69E-12	1,19
Cérebro	1,33E-14	24,17	2,67E-14	15,42	2,99E-15	38,70
Coração	3,37E-14	13,2	9,20E-14	7,07	2,35E-15	37,54
Esqueleto	4,35E-14	17,44	7,93E-14	15,26	3,56E-14	20,55
Estômago	1,65E-13	6,18	8,56E-14	7,93	2,07E-14	13,52
Fígado	4,78E-13	3,46	1,48E-13	6,45	1,66E-14	15,14
Pulmão	5,13E-13	6,63	2,39E-12	2,66	3,06E-14	20,87
Rins	5,58E-14	9,61	2,57E-14	13,71	3,42E-14	10,43
Testículos	5,86E-15	31,72	3,75E-15	35,37	5,81E-14	8,25
Outros Tecidos	4,39E-14	17,27	4,57E-14	17,70	7,05E-14	16,15

4.5.2 Doses Absorvidas para o ^{99m}Tc - Ixolaris

A partir dos valores S obtidos para o radionuclídeo ^{99m}Tc descritos na tabela 4.6, a dose absorvida nos órgãos de interesse foi calculada para uma atividade injetada de 26 MBq, considerando a biodistribuição do ^{99m}Tc -Ixolaris descrito anteriormente na tabela 3.3. As doses absorvidas foram calculadas utilizando a equação 3.4. Foi calculada a dose absorvida por unidade de atividade administrada em Gy/MBq, sendo os resultados apresentados na tabela 4.7.

Os órgãos que receberam a maior dose foram a bexiga, o fígado e o pulmão. Os órgãos localizados próximos aos órgãos-fonte, como o baço, o estômago, o coração, o esqueleto e os rins receberam uma dose maior do que os órgãos localizados mais distantes, como o cérebro e os testículos.

Tabela 4.7 – Valores obtidos de Dose Absorvida em mGy e Dose Absorvida por unidade de atividade administrada em mGy/MBq para o ^{99m}Tc -Ixolaris

Órgão	Dose Absorvida (mGy)	Dose Absorvida por unidade de atividade administrada (mGy/MBq)
Baço	61,63 ± 4,20	2,32 ± 0,16
Bexiga	1 009,44 ± 12,02	37,95 ± 0,45
Cérebro	13,83 ± 2,09	0,52 ± 0,08
Coração	37,51 ± 2,91	1,41 ± 0,11
Esqueleto	55,36 ± 5,69	2,01 ± 0,21
Estômago	121,02 ± 6,26	4,55 ± 0,24
Fígado	316,40 ± 10,00	11,89 ± 0,38
Pulmão	748,15 ± 23,34	28,13 ± 0,88
Rins	50,43 ± 3,50	1,90 ± 0,13
Testículos	25,71 ± 2,11	0,97 ± 0,08
Outros tecidos	60,46 ± 6,34	2,27 ± 0,24

CAPÍTULO 5

CONCLUSÕES

Um simulador voxelizado foi desenvolvido a partir de imagens de tomografia computadorizada do camundongo tipo C57BL/6, largamente utilizado na pesquisa de fármacos e radiofármacos. Ao todo foram segmentados dez órgãos: baço, bexiga, cérebro, coração, esqueleto, estômago, fígado, pulmões, rins e testículos. A pele e os demais órgãos não segmentados foram incluídos em “outros tecidos”.

. Os valores de massa dos órgãos do simulador apresentam boa concordância com o modelo de XIE e ZAIDI (2013), com exceção da bexiga, do cérebro e do esqueleto. A divergência entre os valores da bexiga, com diferença de 90%, é atribuída ao fato de que no simulador desenvolvido, o volume da bexiga inclui a parede e o conteúdo da bexiga e no simulador de XIE e ZAIDI (2013) foi considerado apenas a parede da bexiga. Os desvios entre as massas do cérebro e do esqueleto podem ser atribuídos à baixa resolução da imagem.

O simulador voxelizado foi acoplado ao código de Monte Carlo GATE, versão 7.1, de forma a se determinar os fatores de dose (valores S) para cada órgão-fonte. Primeiramente foi simulado o radiofármaco ^{18}F -FDG para validar a metodologia. Os mapas de distribuição de energia depositada mostraram que os órgãos-fontes e os órgãos localizados próximos aos órgãos-fontes, são aqueles que receberam maior quantidade de energia depositada, consequentemente, os fatores de dose (valores S) obtidos foram maiores para estes órgãos.

A simulação pelo método de Monte Carlo foi validada comparando-se os valores S obtidos neste trabalho para o ^{18}F -FDG com os obtidos por KOSTOU *et al* (2016). Os valores S obtidos apresentaram resultados próximos com os reportados na literatura para o ^{18}F -FDG, levando em consideração a diferença de massa entre os órgãos nos simuladores. Os valores S para o pulmão apresentaram uma maior divergência, enquanto que para o baço, o cérebro, o coração, fígado e testículos, apresentaram diferenças entre 2 e 47%. Os valores S , em geral, apresentam maiores valores para massas menores, portanto, variações anatômicas em pequenos animais têm grande efeito sobre estes.

A partir dos valores S obtidos pelo GATE e utilizando a biodistribuição do radiofármaco ^{18}F -FDG, as doses absorvidas nos órgãos de interesse foram calculadas e os órgãos que receberam as maiores doses foram a bexiga, o cérebro, o coração, o fígado e os pulmões.

Como a simulação foi validada, pode-se obter os fatores de doses (valores S) e assim estimar a dose absorvida para outros radiofármacos. Assim, foram obtidos os valores S e realizada a estimativa de dosimetria interna na fase pré-clínica para o radiofármaco $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ixolaris. Os órgãos que receberam a maior dose foram o fígado, os pulmões e a bexiga, que são os órgãos-fontes. A dose absorvida na bexiga é maior para o ^{18}F -FDG do que para o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ixolaris devido à via de excreção ser renal para o primeiro e hepática para o segundo.

O simulador desenvolvido neste trabalho mostrou adequado e poderá ser utilizado em outras aplicações em Medicina Nuclear, em estudos microPET dedicado a imagens de pequenos animais, assim como para aplicações em radiologia e radioterapia e, ainda, em estudos de bioluminescência.

Com a metodologia desenvolvida neste trabalho é possível avaliar biodistribuições distintas relacionadas à cinética do radiofármaco, sem a necessidade de sacrificar um grande número de animais. Esta metodologia também poderá ser aplicada no desenvolvimento de simuladores de diferentes tipos de camundongos ou outros animais e, assim, realizar a dosimetria interna.

A metodologia proposta pelo presente trabalho será inserida no Departamento de Pesquisas em Medicina Nuclear do HU/UFRJ de forma a auxiliar estudos pré-clínicos de biodistribuição e dosimetria, necessários ao desenvolvimento e registro de novos radiofármacos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, **Resolução - RDC nº64, de 18 de dezembro de 2009**, Brasil, 2009.

BARBOZA, T., GOMES, T., MIZURINI, D. M., *et al*, “^{99m}Tc-ixolaris targets glioblastoma-associated tissue factor: *In vitro* and pre-clinical applications”, **Thrombosis Research**, v. 136, n. 2, pp. 432-439, 2015.

BERDEGUEZ, M. B. T., **Desenvolvimento de uma metodologia de planejamento individual de dose em radiosinoviotese**, Tese de D.Sc, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, 2016.

BRANCO, S. O., **Implementação de um sistema para simulação por Monte Carlo de PET aplicada aos pequenos animais**, Dissertação de M.Sc, Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa, Lisboa, 2005.

CANTONE, M. C., HOESCHEN, C., **Radiation Physics for Nuclear Medicine**, 1ed, Springer, Berlin, 2011.

CHAMPION, C., ZANOTTI-GREGONARA, P., HINDIÉ, E., “CELLDOSE: A Monte Carlo Code to Assess Electron Dose Distribution – S values for ¹³¹I in Spheres of Various Sizes”, **Journal of Nuclear Medicine**, vol. 49, pp. 151-157, 2008.

COSTA, D. C., OLIVEIRA, J. M. AP., BRESSAN, R. A., “PET e SPECT em neurologia e psiquiatria: do básico às aplicações clínicas”, **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, n. 1, pp. 4-5, 2001.

CHORILLI, M., MICHELIN, D. C., SALGADO, H. R. N., “Animais de laboratório: o camundongo”, **Revista de Ciências Farmacêuticas Básicas e Aplicadas**, v. 28, n. 1, pp. 11-23, 2007.

DE SÁ, L. V., **Controle de Qualidade de Imagem em Tomografia por Emissão de Pósitrons**, Tese de D.Sc, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, 2010.

- DOGDAS, B., STOUT, D., CHATZIOANNOU, A. F., *et al*, "Digimouse: 3D whole body mouse atlas from CT and cryosection data", **Physics in Medicine and Biology**, v. 52, pp. 577-587, 2007.
- EARLY, P. J., SODDE, D. B., **Principles and Practice of Nuclear Medicine**, 2 ed, Missouri, Mosby, 1995.
- EARY, J. F., BRENNER, W., **Nuclear Medicine Therapy**, 1ed, New York, Informa Healthcare, 2007.
- FEDOROV, A., BEICHEL, R., KALPATHY-CRAMER, J., *et al*, "3D Slicer as an Image Computing Platform for the Quantitative Imaging Network", **Magnetic Resonance Imaging**, v. 30, n. 3, pp. 1323-1341, 2012.
- GRIMES, J., URIBE, C., CELLER, A., "JADA: A graphical interface for comprehensive internal dose assessment in nuclear medicine", **Medical Physics**, v. 40, n. 7, pp. 07, 2013.
- GRIMES, J., CELLER, A., 2014, "Comparison of internal dose estimates obtained using organ-level, voxel S value, and Monte Carlo techniques", **Medical Physics**, vol. 41, n. 9, pp. 092501-2, 2014.
- HARAPANHALLI, R. S., "Food and Drug Administration Requirements for Testing and Approval of New Radiopharmaceuticals", **Seminars in Nuclear Medicine**, v.40, pp. 364-384, 2010.
- HICKSON, K. J., **Internal radionuclide dosimetry of model and patient based voxelized phantoms using the GATE toolkit**, Dissertação de M.Sc., College of Science, Engineering and Health, Melbourne, Australia, 2007
- HINDORF, C., LJUNGBERG, M., STRAND, S-E., "Evaluation of Parameters Influencing S Values in Mouse Dosimetry", **Journal of Nuclear Medicine**, v.45, pp. 1960-1965, 2004.
- HUI, T. E., FISHER, D. R., KUHN, J. A., WILLIAMS, L. E., *et al*, "A Mouse Model for Calculating Cross-Organ Beta Doses from Yttrium-90- Labeled Immunoconjugates", **CANCER Supplement**, v. 73, n. 3, pp. 951-957, 1994.

ICRP, 1988. **Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals**. ICRP Publication 53. Ann. ICRP 18 (1-4).

ICRP, 1998. **Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals** (Addendum to ICRP publication 53). ICRP Publication 80. Ann. ICRP 28 (3).

ICRP 2007. **The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection**. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4).

ICRP, 2008. **Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals** - Addendum 3 to ICRP Publication 53. ICRP Publication 106. Ann. ICRP 38 (1-2).

ICRP 2015. **Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances**. ICRP Publication 128. Ann. ICRP 44 (2S).

INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY (IAEA), **Nuclear Medicine Physics: A Handbook for Teachers and Students**, Vienna, 2014.

INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (ICRU), **Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation**, Oxford, 2011.

JAN, S., SANTIN, G., STRUL, D., *et al*, **GATE Users Guide V7.1**, 2014.

KONIJNENBERG, M. W., BIJSTER, M., KRENNING, E. P., *et al*, "A Stylized Computational Model of the Rat for Organ Dosimetry in Support of Preclinical Evaluations of Peptide Receptor Radionuclide Therapy with ⁹⁰Y, ¹¹¹In, or ¹⁷⁷Lu", **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 45, n. 7, pp. 1260-1268, 2004.

KOSTOU, T., PAPADIMITROULAS, P., LOUDOS, G., *et al*, "A preclinical simulated dataset of S-values and investigation of the impact of rescaled organ masses using the MOBY phantom", **Physics in Medicine and Biology**, v. 61, pp. 2333-2355, 2016.

- KRAMER-MAREK, G., CAPALA, J., The role of nuclear medicine in modern therapy of câncer, **Tumor Biology**, v. 33, pp. 629-640, 2012.
- LARSSON, E., LJUNGBERG, M., STRAND, S-E, *et al*, “Monte Carlo calculations of absorbed doses in tumours using a modified MOBY mouse phantom for pre-clinical dosimetry studies”, **Acta Oncologica**, v. 50, pp. 973-980, 2011.
- LEAL NETO, V., VIEIRA, J. W., LIMA, F. R. A, “Aplicativo para dosimetria interna usando a distribuição biocinética de fótons baseada em imagens de Medicina Nuclear”, **Radiologia Brasileira**, vol. 47, n. 5, pp. 275-282, 2014.
- LJUNGBERG, M., STRAND, S-E., KING, M. A., **Monte Carlo Calculations in Nuclear Medicine**, 2 ed., Boca Raton, CRC Press, 2013.
- MACCONN JR, R. J., GESH, C. J., PAGH, R. T., *et al*, **Compendium of Material Composition Data for Radiation Transport Modeling**, Pacific Northwest National Laboratory report PNNL-15780 Rev1, 2001; http://www.pnnl.gov/main/publications/external/technical_reports/PNNL-15870Rev1.pdf
- MACPARLAND, B., **Nuclear Medicine Radiation Dosimetry: Advanced Theoretical Principles**, 1 ed, London, Springer, 2010.
- MARCATILLI, S., VILLOING, D., MAUXION T., *et al*, “Model-based versus specific dosimetry in diagnostic context: Comparison of three dosimetric approaches”, **Medical Physics**, v. 42, n. 3, pp. 1288-1296, 2015.
- METLER, F. A., HUDA W., YOSHIKUMI, T. T., *et al*, “Effective Doses in Radiology and Diagnostics Nuclear Medicine: A catalog”, **Radiology**, v. 248, n. 1, pp. 254- 263, 2008.
- NOVALES, P. S., MANSANET, M. C. P., CARSI, C. M., *et al*, “Medicina Nuclear y radiofármacos”, **Radiología**, v. 56, n. 1, pp. 29-37, 2014.

- OLIVEIRA, R., SANTOS, D., FERREIRA, D., *et al*, “Preparações radiofarmacêuticas e suas aplicações”, **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, n. 2, pp. 151-165, 2006.
- POWSNER, R. A., POWSNER, E. R., **Essential Nuclear Medicine Physics**, 2 ed, Massachusetts, Blackwell Publishing, 2006.
- ROBILOTTA, C. C., “A tomografia por emissão de pósitrons: uma nova modalidade na medicina nuclear brasileira”, **Revista Panamericana Salud Publica**, v. 20, n. 2, pp. 134-142, 2006.
- SARRUT D., BARDIÉS, M., BOUSSION, N., *et al*, “A review of the use and potential of the GATE Monte Carlo simulation code for radiation therapy and dosimetry applications”, **Medical Physics**, v. 41, n. 6, pp. 064301, 2014.
- SEGARS, W. P., TSUI, B. M. W., FREY, E. C., *et al*, “Development of a 4-D Digital Mouse Phantom for Molecular Imaging Research”, **Molecular Imaging and Biology**, v.6, n. 5, pp. 148-159, 2004.
- SHARMA, P., KUMAR, R., ALAVI, A., “PET/Computed Tomography Using New , Radiopharmaceuticals in Targeted therapy”, **PET Clinics**, v. 10, n.4, pp. 495-505, 2015.
- SGOUROS, G., “Alpha-particles for targeted therapy”, **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 60, pp. 1402-1406, 2008.
- SGOUROS, G., “Dosimetry of Internal Emitters”, **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 46, n.1, pp. 18S-27S. 2005.
- SORIANO, S. C. S., **Estudo dosimétrico da biodistribuição do Ixolaris-^{99m}Tc em camundongos para diagnóstico de melanoma através de imagem molecular e modelo translacional para humanos**, Dissertação de M.Sc., IRD/CNEN, Rio de Janeiro, 2015.

- STABIN, M. G., XU, G. X., EMMONS, M. A., *et al*, “RADAR Reference Adult, Pediatric, and Pregnant Female Phantom Series for Internal and External Dosimetry”, **Journal of Nuclear Medicine**, v. 53, n. 11, pp. 1807-1813, 2012.
- STABIN, M. G., **Fundamentals of Nuclear Medicine Dosimetry**, 1 ed, New York, Springer, 2008.
- STABIN, M. G., “Nuclear medicine dosimetry”, **Physics in Medicine and Biology**, v. 51, pp. 187-202, 2006.
- STABIN, M. G., PETERSON, T. E., HOLBURN, G. E., *et al*, 2005, “Voxel-Based Mouse and Rat Models for Internal Dose Calculations”, **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 47, n. 4, pp. 655-659, 2005^a.
- STABIN, M. G., SPARKS, R. B., CROWE, E., “OLINDA/EXM: The Second-Generation Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine”, **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 46, pp 1023-1027, 2005^b.
- STABIN, M. G., “MIRDose: Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine”, **The Journal of Nuclear Medicine**, v. 37, n. 3, pp. 538-546, 1996.
- TASCHEREAU, R., CHATZIOANNOU, A.F., “Monte Carlo simulations of absorbed dose in a mouse phantom from 18-fluorine compounds”, **Medical Physics**, v. 34, n. 3, pp. 1026-1036, 2007.
- TREUTING, P. .M, DINTZIS, S., LIGGITT, D., *et al*, **Comparative anatomy and Histology: a Mouse and Human Atlas**, 1 ed, Amsterdam, Academic Press, 2011.
- WU, L., ZHANG, G., LUO, Q., *et al*, “An Image-based rat model for Monte Carlo organ dose calculations”, **Medical Physics**, v. 35, n. 8, pp. 3759-3764, 2008.

XIE, T., ZAIDI, H., "Development of computational small animal models and their applications in preclinical imaging and therapy research", **Medical Physics**, v. 43, n.1, pp. 111-131, 2016.

XIE, T., ZAIDI, H., "Monte Carlo-based evaluation of S-values in mouse models for positron-emitting radionuclides", **Physics in Medicine and Biology**, v. 58, pp. 169-182, 2013.

ZHANG, X., TIAN, J., FENG, J., *et al.*, "An anatomical mouse model for multimodal molecular imaging", **Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society** (IEEE, Minneapolis, MN), pp. 5917-5820, 2009a.

ZHANG, G., XIE, T., BOSMANS, H., *et al.*, "Development of a rat computational phantom using boundary representation method for Monte Carlo simulation in radiological imaging", **Proceedings of the IEEE**, v. 97, n. 12, pp. 2006-2014, 2009b.

ANEXO A

Mainrato.mac

```
#=====
# VISUALISATION
#=====

/vis/disable
#/control/execute /home/lnrtrc02/Gate7.1/gate_v7.1/examples/F-
18/Heart/mac/visu.mac

#=====
# VERBOSITY
#=====
/control/execute /home/lnrtrc02/Gate7.1/gate_v7.1/examples/F-
18/Heart/mac/verbose.mac

#=====
# GEOMETRY
#=====
/gate/geometry/setMaterialDatabase
/home/lnrtrc02/Gate7.1/gate_v7.1/examples/F-
18/Heart/data/GateMaterials.db

#
#   W O R L D
#
/gate/world/geometry/setXLength      50. cm
/gate/world/geometry/setYLength      50. cm
/gate/world/geometry/setZLength      50. cm
/gate/world/setMaterial Air

# ATENTION THIS NEXT LINE
ONLY FOR TEST
#/gate/world/setMaterial Water

#=====
# VOXEL PHANTOM
#=====

/control/execute /home/lnrtrc02/Gate7.1/gate_v7.1/examples/F-
18/Heart/mac/voxelizedratoPhantom.mac

#=====
# PHYSICS
#=====

/gate/physics/addPhysicsList emstandard_opt3
```

```

#=====
# CUTS
#=====

/gate/physics/Gamma/SetCutInRegion      voxel_ratio 0.1 mm
/gate/physics/Electron/SetCutInRegion   voxel_ratio 0.1 mm
/gate/physics/Positron/SetCutInRegion    voxel_ratio 0.1 mm

/gate/physics/SetMaxStepSizeInRegion     voxel_ratio 0.1 mm

#=====
# VOXELIZED SOURCE
#=====

/control/execute /home/lnrtrc02/Gate7.1/gate_v7.1/examples/F-
18/Heart/mac/voxelizedsourcerato.mac

#=====
# DETECTORS
#=====

/gate/actor/addActor                      DoseActor
doseDistribution
/gate/actor/doseDistribution/save
/home/lnrtrc02/Gate7.1/gate_v7.1/examples/F-
18/Heart/output/output.mhd
#/gate/actor/doseDistribution/save
/home/lnrtrc02/Gate7.1/gate_v7.1/examples/F-
18/Heart/output/output1.txt
/gate/actor/doseDistribution/attachTo      voxel_ratio
/gate/actor/doseDistribution/stepHitType   random
/gate/actor/doseDistribution/setPosition    0 0 0 cm
/gate/actor/doseDistribution/setResolution  512 512 183
/gate/actor/doseDistribution/saveEveryNSeconds 60
/gate/actor/doseDistribution/enableEdep     true
/gate/actor/doseDistribution/enableUncertaintyEdep false
/gate/actor/doseDistribution/enableDose     true
/gate/actor/doseDistribution/enableUncertaintyDose true
/gate/actor/doseDistribution/enableNumberOfHits false

/gate/actor/addActor                      SimulationStatisticActor stat
/gate/actor/stat/save
/home/lnrtrc02/Gate7.1/gate_v7.1/examples/F-
18/Heart/output/stat.txt
/gate/actor/stat/saveEveryNSeconds 60

#=====
# INITIALISATION
#=====

/gate/run/initialize
#=====
# MEASUREMENT SETTINGS
#=====

```

```
/gate/application/noGlobalOutput
/vis/disable
/gate/application/setTotalNumberOfPrimaries 100000000
/gate/application/start

#/gate/application/setTimeSlice    1 s
#/gate/application/setTimeStart    0   s
#/gate/application/setTimeStop     5000 s

/gate/application/startDAQ
```

ANEXO B

VoxelizedratoPhantom.mac

```
/gate/world/daughters/name voxel_rato
/gate/world/daughters/insert ImageRegularParametrisedVolume

/gate/voxel_rato/geometry/setRangeToMaterialFile
/home/lnrtrc02/Gate7.1/gate_v7.1/examples/F-
18/Heart/data/range_geo.dat
/gate/voxel_rato/geometry/setImage
/home/lnrtrc02/Gate7.1/gate_v7.1/examples/F-
18/Heart/data/rato_1.mhd

/gate/voxel_rato/placement/setTranslation 0. 0. 0. mm
/gate/voxel_rato/placement/setRotationAxis 1 0 0
/gate/voxel_rato/placement/setRotationAngle 0 deg

/gate/voxel_rato/setSkipEqualMaterials 0

/gate/voxel_rato/vis/forceWireframe
```

VoxelizedsourceRato.mac

```
/gate/source/addSource source voxel
/gate/source/source/reader/insert image

/gate/source/source/imageReader/translator/insert range
/gate/source/source/imageReader/rangeTranslator/readTable
/home/lnrtrc02/Gate7.1/gate_v7.1/examples/F-
18/Heart/data/activity_range_mice.dat
/gate/source/source/imageReader/rangeTranslator/describe 1

/gate/source/source/imageReader/readFile
/home/lnrtrc02/Gate7.1/gate_v7.1/examples/F-
18/Heart/data/rato_1.mhd
/gate/source/source/imageReader/verbose 0

/gate/source/source/setPosition -49.99985 -49.99985 -57.1875 mm

/gate/source/source/gps/particle e+
/gate/source/source/setForcedUnstableFlag true
/gate/source/source/setForcedHalfLife 6586.2 s
/gate/source/source/gps/energytype Fluor18
/gate/source/source/gps/confine NULL
/gate/source/source/gps/angtype iso
/gate/source/source/dump 1

/gate/source/list
```

ANEXO C

GateMaterials.db

Elements]

Hydrogen:	S= H	; Z= 1.	; A= 1.01	g/mole
Helium:	S= He	; Z= 2.	; A= 4.003	g/mole
Lithium:	S= Li	; Z= 3.	; A= 6.941	g/mole
Beryllium:	S= Be	; Z= 4.	; A= 9.012	g/mole
Boron:	S= B	; Z= 5.	; A= 10.811	g/mole
Carbon:	S= C	; Z= 6.	; A= 12.01	g/mole
Nitrogen:	S= N	; Z= 7.	; A= 14.01	g/mole
Oxygen:	S= O	; Z= 8.	; A= 16.00	g/mole
Fluorine:	S= F	; Z= 9.	; A= 18.998	g/mole
Neon:	S= Ne	; Z= 10.	; A= 20.180	g/mole
Sodium:	S= Na	; Z= 11.	; A= 22.99	g/mole
Magnesium:	S= Mg	; Z= 12.	; A= 24.305	g/mole
Aluminium:	S= Al	; Z= 13.	; A= 26.98	g/mole
Silicon:	S= Si	; Z= 14.	; A= 28.09	g/mole
Phosphor:	S= P	; Z= 15.	; A= 30.97	g/mole
Sulfur:	S= S	; Z= 16.	; A= 32.066	g/mole
Chlorine:	S= Cl	; Z= 17.	; A= 35.45	g/mole
Argon:	S= Ar	; Z= 18.	; A= 39.95	g/mole
Potassium:	S= K	; Z= 19.	; A= 39.098	g/mole
Calcium:	S= Ca	; Z= 20.	; A= 40.08	g/mole
Scandium:	S= Sc	; Z= 21.	; A= 44.956	g/mole
Titanium:	S= Ti	; Z= 22.	; A= 47.867	g/mole
Vandium:	S= V	; Z= 23.	; A= 50.942	g/mole
Chromium:	S= Cr	; Z= 24.	; A= 51.996	g/mole
Manganese:	S= Mn	; Z= 25.	; A= 54.938	g/mole
Iron:	S= Fe	; Z= 26.	; A= 55.845	g/mole
Cobalt:	S= Co	; Z= 27.	; A= 58.933	g/mole
Nickel:	S= Ni	; Z= 28.	; A= 58.693	g/mole
Copper:	S= Cu	; Z= 29.	; A= 63.39	g/mole
Zinc:	S= Zn	; Z= 30.	; A= 65.39	g/mole
Gallium:	S= Ga	; Z= 31.	; A= 69.723	g/mole
Germanium:	S= Ge	; Z= 32.	; A= 72.61	g/mole
Yttrium:	S= Y	; Z= 39.	; A= 88.91	g/mole
Silver:	S= Ag	; Z= 47.	; A= 107.868	g/mole
Cadmium:	S= Cd	; Z= 48.	; A= 112.41	g/mole
Tin:	S= Sn	; Z= 50.	; A= 118.71	g/mole
Tellurium:	S= Te	; Z= 52.	; A= 127.6	g/mole
Iodine:	S= I	; Z= 53.	; A= 126.90	g/mole
Cesium:	S= Cs	; Z= 55.	; A= 132.905	g/mole
Gadolinium:	S= Gd	; Z= 64.	; A= 157.25	g/mole
Lutetium:	S= Lu	; Z= 71.	; A= 174.97	g/mole
Tungsten:	S= W	; Z= 74.	; A= 183.84	g/mole
Gold:	S= Au	; Z= 79.	; A= 196.967	g/mole
Thallium:	S= Tl	; Z= 81.	; A= 204.37	g/mole
Lead:	S= Pb	; Z= 82.	; A= 207.20	g/mole

Bismuth: S= Bi ; Z= 83. ; A= 208.98 g/mole
Uranium: S= U ; Z= 92. ; A= 238.03 g/mole

[Materials]

Vacuum: d=0.000001 mg/cm3 ; n=1
+el: name=Hydrogen ; n=1

Aluminium: d=2.7 g/cm3 ; n=1 ; state=solid
+el: name=auto ; n=1

AluminiumEGS: d=2.702 g/cm3 ; n=1 ; state=solid
+el: name=Aluminium ; n=1

Uranium: d=18.90 g/cm3 ; n=1 ; state=solid
+el: name=auto ; n=1

Silicon: d=2.33 g/cm3 ; n=1 ; state=solid
+el: name=auto ; n=1

Germanium: d=5.32 g/cm3 ; n=1 ; state=solid
+el: name=auto ; n=1

Yttrium: d=4.47 g/cm3 ; n=1
+el: name=auto ; n=1

Gadolinium: d=7.9 g/cm3 ; n=1
+el: name=auto ; n=1

Lutetium: d=9.84 g/cm3 ; n=1
+el: name=auto ; n=1

Tungsten: d=19.3 g/cm3 ; n=1 ; state=solid
+el: name=auto ; n=1

Lead: d=11.4 g/cm3 ; n=1 ; state=solid
+el: name=auto ; n=1

Bismuth: d=9.75 g/cm3 ; n=1 ; state=solid
+el: name=auto ; n=1

NaI: d=3.67 g/cm3; n=2; state=solid
+el: name=Sodium ; n=1
+el: name=Iodine ; n=1

PWO: d=8.28 g/cm3; n=3 ; state=Solid
+el: name=Lead ; n=1
+el: name=Tungsten ; n=1
+el: name=Oxygen ; n=4

BGO: d=7.13 g/cm3; n= 3 ; state=solid
+el: name=Bismuth ; n=4
+el: name=Germanium ; n=3
+el: name=Oxygen ; n=12

LSO: d=7.4 g/cm3; n=3 ; state=Solid
+el: name=Lutetium ; n=2

```

+el: name=Silicon      ; n=1
+el: name=Oxygen       ; n=5

Plexiglass: d=1.19 g/cm3; n=3; state=solid
+el: name=Hydrogen     ; f=0.080538
+el: name=Carbon       ; f=0.599848
+el: name=Oxygen       ; f=0.319614

GSO: d=6.7 g/cm3; n=3 ; state=Solid
+el: name=Gadolinium   ; n=2
+el: name=Silicon      ; n=1
+el: name=Oxygen       ; n=5

LuAP: d=8.34 g/cm3; n=3 ; state=Solid
+el: name=Lutetium     ; n=1
+el: name=Aluminium    ; n=1
+el: name=Oxygen       ; n=3

YAP: d=5.55 g/cm3; n=3 ; state=Solid
+el: name=Yttrium      ; n=1
+el: name=Aluminium    ; n=1
+el: name=Oxygen       ; n=3

Water: d=1.00 g/cm3; n=2 ; state=liquid
+el: name=Hydrogen     ; n=2
+el: name=Oxygen       ; n=1

Quartz: d=2.2 g/cm3; n=2 ; state=Solid
+el: name=Silicon      ; n=1
+el: name=Oxygen       ; n=2

Breast: d=1.020 g/cm3 ; n = 8
+el: name=Oxygen       ; f=0.5270
+el: name=Carbon       ; f=0.3320
+el: name=Hydrogen     ; f=0.1060
+el: name=Nitrogen     ; f=0.0300
+el: name=Sulfur       ; f=0.0020
+el: name=Sodium       ; f=0.0010
+el: name=Phosphor     ; f=0.0010
+el: name=Chlorine     ; f=0.0010

Air: d=1.29 mg/cm3 ; n=4 ; state=gas
+el: name=Nitrogen     ; f=0.755268
+el: name=Oxygen       ; f=0.231781
+el: name=Argon        ; f=0.012827
+el: name=Carbon       ; f=0.000124

Glass: d=2.5 g/cm3; n=4; state=solid
+el: name=Sodium       ; f=0.1020
+el: name=Calcium      ; f=0.0510
+el: name=Silicon      ; f=0.2480
+el: name=Oxygen       ; f=0.5990

Scinti-C9H10: d=1.032 g/cm3 ; n=2
+el: name=Carbon       ; n=9
+el: name=Hydrogen     ; n=10

```

LuYAP-70: d=7.1 g/cm3 ; n=4
 +el: name=Lutetium ; n= 7
 +el: name=Yttrium ; n= 3
 +el: name=Aluminium ; n=10
 +el: name=Oxygen ; n=30

LuYAP-80: d=7.5 g/cm3 ; n=4
 +el: name=Lutetium ; n= 8
 +el: name=Yttrium ; n= 2
 +el: name=Aluminium ; n=10
 +el: name=Oxygen ; n=30

Plastic: d=1.18 g/cm3 ; n=3; state=solid
 +el: name=Carbon ; n=5
 +el: name=Hydrogen ; n=8
 +el: name=Oxygen ; n=2

Biomimic: d=1.05 g/cm3 ; n=3; state=solid
 +el: name=Carbon ; n=5
 +el: name=Hydrogen ; n=8
 +el: name=Oxygen ; n=2

FITC: d=1.0 g/cm3 ; n=1
 +el: name=Carbon ; n=1

RhB: d=1.0 g/cm3 ; n=1
 +el: name=Carbon ; n=1

CZT: d=5.68 g/cm3 ; n=3; state=solid
 +el: name=Cadmium ; n=9
 +el: name=Zinc ; n=1
 +el: name=Tellurium ; n=10

Lung: d=0.26 g/cm3 ; n=9
 +el: name=Hydrogen ; f=0.103
 +el: name=Carbon ; f=0.105
 +el: name=Nitrogen ; f=0.031
 +el: name=Oxygen ; f=0.749
 +el: name=Sodium ; f=0.002
 +el: name=Phosphor ; f=0.002
 +el: name=Sulfur ; f=0.003
 +el: name=Chlorine ; f=0.003
 +el: name=Potassium ; f=0.002

Polyethylene: d=0.96 g/cm3 ; n=2
 +el: name=Hydrogen ; n=2
 +el: name=Carbon ; n=1

PVC: d=1.65 g/cm3 ; n=3 ; state=solid
 +el: name=Hydrogen ; n=3
 +el: name=Carbon ; n=2
 +el: name=Chlorine ; n=1

SS304: d=7.92 g/cm3 ; n=4 ; state=solid
 +el: name=Iron ; f=0.695


```

        +el: name=Chromium      ; f=0.190
        +el: name=Nickel        ; f=0.095
        +el: name=Manganese     ; f=0.020

PTFE:    d= 2.18 g/cm3 ; n=2 ; state=solid
        +el: name=Carbon        ; n=1
        +el: name=Fluorine      ; n=2

LYSO:    d=5.37 g/cm3; n=4 ; state=Solid
        +el: name=Lutetium      ; f=0.31101534
        +el: name=Yttrium       ; f=0.368765605
        +el: name=Silicon       ; f=0.083209699
        +el: name=Oxygen        ; f=0.237009356

Body:    d=1.00 g/cm3 ; n=2
        +el: name=Hydrogen      ; f=0.112
        +el: name=Oxygen        ; f=0.888

Muscle:  d=1.05 g/cm3 ; n=11
        +el: name=Hydrogen      ; f=0.102
        +el: name=Carbon        ; f=0.143
        +el: name=Nitrogen      ; f=0.034
        +el: name=Oxygen        ; f=0.71
        +el: name=Sodium        ; f=0.001
        +el: name=Phosphor      ; f=0.002
        +el: name=Sulfur        ; f=0.003
        +el: name=Chlorine      ; f=0.001
        +el: name=Potassium     ; f=0.004
        +el: name=Calcium       ; f=0.0
        +el: name=Scandium      ; f=0.0

LungMoby: d=0.30 g/cm3 ; n=6
        +el: name=Hydrogen      ; f=0.099
        +el: name=Carbon        ; f=0.100
        +el: name=Nitrogen      ; f=0.028
        +el: name=Oxygen        ; f=0.740
        +el: name=Phosphor      ; f=0.001
        +el: name=Calcium       ; f=0.032

SpineBone: d=1.42 g/cm3 ; n=11
        +el: name=Hydrogen      ; f=0.063
        +el: name=Carbon        ; f=0.261
        +el: name=Nitrogen      ; f=0.039
        +el: name=Oxygen        ; f=0.436
        +el: name=Sodium        ; f=0.001
        +el: name=Magnesium     ; f=0.001
        +el: name=Phosphor      ; f=0.061
        +el: name=Sulfur        ; f=0.003
        +el: name=Chlorine      ; f=0.001
        +el: name=Potassium     ; f=0.001
        +el: name=Calcium       ; f=0.133

RibBone: d=1.92 g/cm3 ; n=11
        +el: name=Hydrogen      ; f=0.034
        +el: name=Carbon        ; f=0.155

```

```

+el: name=Nitrogen      ; f=0.042
+el: name=Oxygen        ; f=0.435
+el: name=Sodium        ; f=0.001
+el: name=Magnesium     ; f=0.002
+el: name=Phosphor      ; f=0.103
+el: name=Sulfur        ; f=0.003
+el: name=Calcium       ; f=0.225
+el: name=Scandium      ; f=0.0
+el: name=Titanium      ; f=0.0

```

Adipose: d=0.92 g/cm3 ; n=11

```

+el: name=Hydrogen      ; f=0.120
+el: name=Carbon        ; f=0.640
+el: name=Nitrogen      ; f=0.008
+el: name=Oxygen        ; f=0.229
+el: name=Phosphor      ; f=0.002
+el: name=Calcium       ; f=0.001
+el: name=Scandium      ; f=0.0
+el: name=Titanium      ; f=0.0
+el: name=Vandium       ; f=0.0
+el: name=Chromium      ; f=0.0
+el: name=Manganese     ; f=0.0

```

Epidermis: d=0.92 g/cm3 ; n=11

```

+el: name=Hydrogen      ; f=0.120
+el: name=Carbon        ; f=0.640
+el: name=Nitrogen      ; f=0.008
+el: name=Oxygen        ; f=0.229
+el: name=Phosphor      ; f=0.002
+el: name=Calcium       ; f=0.001
+el: name=Scandium      ; f=0.0
+el: name=Titanium      ; f=0.0
+el: name=Vandium       ; f=0.0
+el: name=Chromium      ; f=0.0
+el: name=Manganese     ; f=0.0

```

Hypodermis: d=0.92 g/cm3 ; n=11

```

+el: name=Hydrogen      ; f=0.120
+el: name=Carbon        ; f=0.640
+el: name=Nitrogen      ; f=0.008
+el: name=Oxygen        ; f=0.229
+el: name=Phosphor      ; f=0.002
+el: name=Calcium       ; f=0.001
+el: name=Scandium      ; f=0.0
+el: name=Titanium      ; f=0.0
+el: name=Vandium       ; f=0.0
+el: name=Chromium      ; f=0.0
+el: name=Manganese     ; f=0.0

```

Blood: d=1.06 g/cm3 ; n=11

```

+el: name=Hydrogen      ; f=0.102
+el: name=Carbon        ; f=0.11
+el: name=Nitrogen      ; f=0.033
+el: name=Oxygen        ; f=0.745
+el: name=Sodium        ; f=0.001
+el: name=Phosphor      ; f=0.001

```

```

+el: name=Sulfur      ; f=0.002
+el: name=Chlorine    ; f=0.003
+el: name=Potassium   ; f=0.002
+el: name=Iron        ; f=0.001
+el: name=Cobalt      ; f=0.0

Heart: d=1.05 g/cm3 ; n=11
+el: name=Hydrogen    ; f=0.104
+el: name=Carbon      ; f=0.139
+el: name=Nitrogen    ; f=0.029
+el: name=Oxygen      ; f=0.718
+el: name=Sodium      ; f=0.001
+el: name=Phosphor    ; f=0.002
+el: name=Sulfur      ; f=0.002
+el: name=Chlorine    ; f=0.002
+el: name=Potassium   ; f=0.003
+el: name=Calcium     ; f=0.0
+el: name=Scandium    ; f=0.0

Kidney: d=1.05 g/cm3 ; n=11
+el: name=Hydrogen    ; f=0.103
+el: name=Carbon      ; f=0.132
+el: name=Nitrogen    ; f=0.03
+el: name=Oxygen      ; f=0.724
+el: name=Sodium      ; f=0.002
+el: name=Phosphor    ; f=0.002
+el: name=Sulfur      ; f=0.002
+el: name=Chlorine    ; f=0.002
+el: name=Potassium   ; f=0.002
+el: name=Calcium     ; f=0.001
+el: name=Scandium    ; f=0.0

Liver: d=1.06 g/cm3 ; n=11
+el: name=Hydrogen    ; f=0.102
+el: name=Carbon      ; f=0.139
+el: name=Nitrogen    ; f=0.03
+el: name=Oxygen      ; f=0.716
+el: name=Sodium      ; f=0.002
+el: name=Phosphor    ; f=0.003
+el: name=Sulfur      ; f=0.003
+el: name=Chlorine    ; f=0.002
+el: name=Potassium   ; f=0.003
+el: name=Calcium     ; f=0.0
+el: name=Scandium    ; f=0.0

Lymph: d=1.03 g/cm3 ; n=11
+el: name=Hydrogen    ; f=0.108
+el: name=Carbon      ; f=0.041
+el: name=Nitrogen    ; f=0.011
+el: name=Oxygen      ; f=0.832
+el: name=Sodium      ; f=0.003
+el: name=Sulfur      ; f=0.001
+el: name=Chlorine    ; f=0.004
+el: name=Argon       ; f=0.0
+el: name=Potassium   ; f=0.0
+el: name=Calcium     ; f=0.0

```

```

        +el: name=Scandium      ; f=0.0

Pancreas: d=1.04 g/cm3 ; n=11
        +el: name=Hydrogen      ; f=0.106
        +el: name=Carbon        ; f=0.169
        +el: name=Nitrogen      ; f=0.022
        +el: name=Oxygen        ; f=0.694
        +el: name=Sodium        ; f=0.002
        +el: name=Phosphor      ; f=0.002
        +el: name=Sulfur        ; f=0.001
        +el: name=Chlorine      ; f=0.002
        +el: name=Potassium     ; f=0.002
        +el: name=Calcium       ; f=0.0
        +el: name=Scandium      ; f=0.0

Intestine: d=1.03 g/cm3 ; n=11
        +el: name=Hydrogen      ; f=0.106
        +el: name=Carbon        ; f=0.115
        +el: name=Nitrogen      ; f=0.022
        +el: name=Oxygen        ; f=0.751
        +el: name=Sodium        ; f=0.001
        +el: name=Phosphor      ; f=0.001
        +el: name=Sulfur        ; f=0.001
        +el: name=Chlorine      ; f=0.002
        +el: name=Potassium     ; f=0.001
        +el: name=Calcium       ; f=0.0
        +el: name=Scandium      ; f=0.0

Skull: d=1.61 g/cm3 ; n=11
        +el: name=Hydrogen      ; f=0.05
        +el: name=Carbon        ; f=0.212
        +el: name=Nitrogen      ; f=0.04
        +el: name=Oxygen        ; f=0.435
        +el: name=Sodium        ; f=0.001
        +el: name=Magnesium     ; f=0.002
        +el: name=Phosphor      ; f=0.081
        +el: name=Sulfur        ; f=0.003
        +el: name=Calcium       ; f=0.176
        +el: name=Scandium      ; f=0.0
        +el: name=Titanium     ; f=0.0

Cartilage: d=1.10 g/cm3 ; n=11
        +el: name=Hydrogen      ; f=0.096
        +el: name=Carbon        ; f=0.099
        +el: name=Nitrogen      ; f=0.022
        +el: name=Oxygen        ; f=0.744
        +el: name=Sodium        ; f=0.005
        +el: name=Phosphor      ; f=0.022
        +el: name=Sulfur        ; f=0.009
        +el: name=Chlorine      ; f=0.003
        +el: name=Argon         ; f=0.0
        +el: name=Potassium     ; f=0.0
        +el: name=Calcium       ; f=0.0

Brain: d=1.04 g/cm3 ; n=11
        +el: name=Hydrogen      ; f=0.107

```

```

+el: name=Carbon      ; f=0.145
+el: name=Nitrogen    ; f=0.022
+el: name=Oxygen      ; f=0.712
+el: name=Sodium      ; f=0.002
+el: name=Phosphor    ; f=0.004
+el: name=Sulfur       ; f=0.002
+el: name=Chlorine     ; f=0.003
+el: name=Potassium    ; f=0.003
+el: name=Calcium      ; f=0.0
+el: name=Scandium     ; f=0.0

Spleen: d=1.06 g/cm3 ; n=11
+el: name=Hydrogen     ; f=0.103
+el: name=Carbon       ; f=0.113
+el: name=Nitrogen     ; f=0.032
+el: name=Oxygen       ; f=0.741
+el: name=Sodium       ; f=0.001
+el: name=Phosphor     ; f=0.003
+el: name=Sulfur       ; f=0.002
+el: name=Chlorine     ; f=0.002
+el: name=Potassium    ; f=0.003
+el: name=Calcium      ; f=0.0
+el: name=Scandium     ; f=0.0

Testis: d=1.04 g/cm3 ; n=9
+el: name=Hydrogen     ; f=0.106000
+el: name=Carbon       ; f=0.099000
+el: name=Nitrogen     ; f=0.020000
+el: name=Oxygen       ; f=0.766000
+el: name=Sodium       ; f=0.002000
+el: name=Phosphor     ; f=0.001000
+el: name=Sulfur       ; f=0.002000
+el: name=Chlorine     ; f=0.002000
+el: name=Potassium    ; f=0.002000

PMMA: d=1.195 g/cm3; n=3 ; state=Solid
+el: name=Hydrogen     ; f=0.080541
+el: name=Carbon       ; f=0.599846
+el: name=Oxygen       ; f=0.319613

Epoxy: d=1.0 g/cm3; n=3; state=Solid
+el: name=Carbon       ; n=1
+el: name=Hydrogen     ; n=1
+el: name=Oxygen       ; n=1

Carbide: d=15.8 g/cm3; n=2 ; state=Solid
+el: name=Tungsten     ; n=1
+el: name=Carbon       ; n=1

Tissue: d=1.0 g/cm3; n=10; state=Solid
+el: name=Hydrogen     ; f=0.100000
+el: name=Carbon       ; f=0.149000
+el: name=Nitrogen     ; f=0.035000
+el: name=Oxygen       ; f=0.716000
+el: name=Sodium       ; f=0.000000
+el: name=Magnesium    ; f=0.000000

```

```

+el: name=Phosphor    ; f=0.000000
+el: name=Sulfur      ; f=0.000000
+el: name=Calcium     ; f=0.000000
+el: name=Chlorine    ; f=0.000000

```

Stomach: d=0.92 g/cm3 ; n=11

```

+el: name=Hydrogen    ; f=0.120
+el: name=Carbon      ; f=0.640
+el: name=Nitrogen    ; f=0.008
+el: name=Oxygen      ; f=0.229
+el: name=Phosphor    ; f=0.002
+el: name=Calcium     ; f=0.001
+el: name=Scandium    ; f=0.0
+el: name=Titanium    ; f=0.0
+el: name=Vanadium    ; f=0.0
+el: name=Chromium    ; f=0.0
+el: name=Manganese   ; f=0.0

```

Bladder: d=1.05 g/cm3 ; n=11

```

+el: name=Hydrogen    ; f=0.103
+el: name=Carbon      ; f=0.132
+el: name=Nitrogen    ; f=0.03
+el: name=Oxygen      ; f=0.724
+el: name=Sodium      ; f=0.002
+el: name=Phosphor    ; f=0.002
+el: name=Sulfur      ; f=0.002
+el: name=Chlorine    ; f=0.002
+el: name=Potassium   ; f=0.002
+el: name=Calcium     ; f=0.001
+el: name=Scandium    ; f=0.0

```